UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1955

N° 156

LE PHOSPHORE RADIOACTIF P 32 dans la maladie de KAHLER

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 23 Novembre 1955

PAR

Henri KERJEAN

Diplomé de Médecine Tropicale.

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales.

Né le 8 Juillet 1927 au CLOITRE-SAINT-THÉGONNEC (Finistère)

Examinateurs de la Thèse

REBOUL Professeur..... Président

JOULIA Professeur.. .....

LACHAPÈLE Agrégé..... } Juges

LAVIGNOLLE Agrégé.....

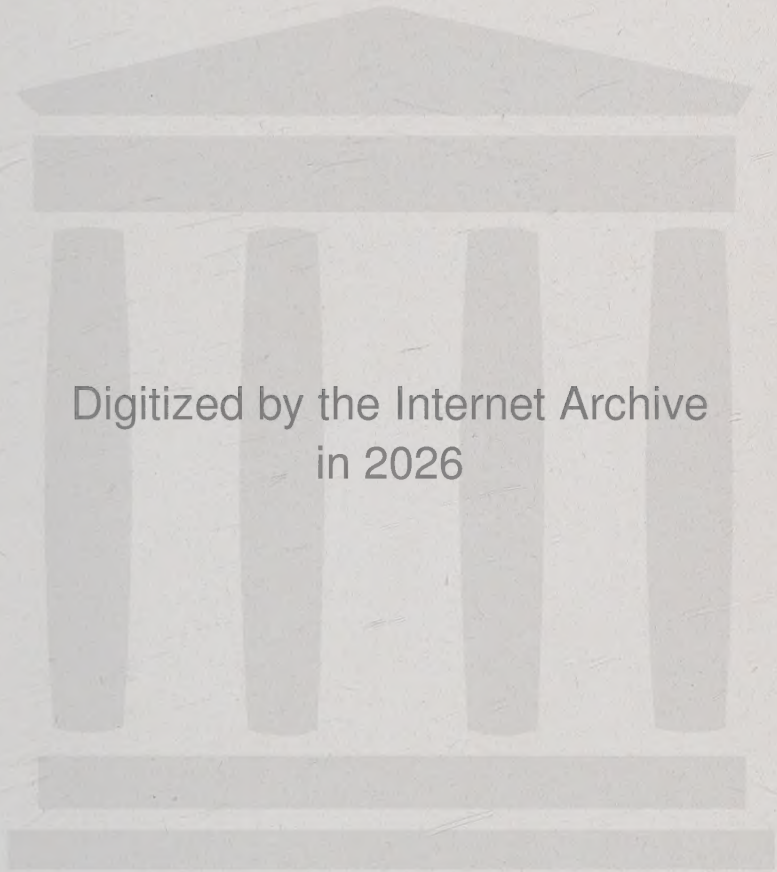
BORDEAUX

IMPRIMERIE DU NONTRONNAIS

J. BARBEZIEUX, Sr

6, rue Sainte-Eugénie, 6

1955


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547308_0053

UIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1955

N° 156

LE PHOSPHORE RADIOACTIF P 32 dans la maladie de KAHLER

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 23 Novembre 1955

PAR

Henri KERJEAN

Diplomé de Médecine Tropicale.

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales.

Né le 8 Juillet 1927 au CLOITRE-SAINT-THÉGONNEC (Finistère)

Examinateurs de la Thèse

REBOUL Professeur ..... Président

JOULIA Professeur.. ..... } Juges

LACHAPÈLE Agrégé..... } Juges

LAVIGNOLLE Agrégé..... } Juges

BORDEAUX

IMPRIMERIE DU NONTRONNAIS

J. BARBEZIEUX, Sr

6, rue Sainte-Eugénie, 6

1955

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE, PORTMANN.

DOYEN : M. SIGALAS — **ASSESSEUR :** M. TAYEAU

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N
	BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN
	MASSE
Clinique d'accouchements	RIVIERE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopique clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la Tuberculose	PIECHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	N.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL : M. BLANQUET (Physique pharmaceutique)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique). PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie) M. MOUSTARDIER (Bacteriologie)

MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD
	CABANIE
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE
Physique médicale	DUHAM L
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
	ROMAIN
Pharmacie (2e section)	MASQUELIER
	QUILICHINI
Pharmacie (3e section)	CAZAUX

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

M. R. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN
	LENG-LEVY
	MORETTI
	LAVIGNOLLE
	MARTIN-DUPONT
	DAVID-CHAUSSE
	RIVIERE
Chirurgie générale	LAUMONIER
	CHAVANNAZ
	VILLAR
	TINGAUD
	DE PAULIS
	DARMAILLACQ
Obstétrique	CHASTRUSSE
	FAUGÈRE
Ophtalmologie	BESSIERE
	CORCELLE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
	M. PORTMANN
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-Stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE
Neurologie et psychiatrie	BLANC
Pneumo-phtisiologie	FREOUR

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
	FAUGERE
Puériculture	VERGER
	PERY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPERE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	VILLAR
	CHAVANNAZ
	TINGAUD
	LAPORTE
	DARMAILLACQ
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopharmacie	CORTESI
Droit medical international	AUBY
Medecine legale	L'ÉPÉE
Semeiologie medicale	LAVIGNOLLE
Semeiologie chirurgicale	DEPAULIS
Embryologie	STOLL
Pathologie medicale	BERGOUIGNAN
	LEVY
	MORETTI
	DAVID-CHAUSSE
	RIVIÈRE
	MARTIN-DUPONT

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Faible témoignage de mon affection et de ma profonde reconnaissance.

A MA FEMME

A MON FILS

A MON FRERE

Qu'il trouve ici les encouragements de son aîné pour la poursuite de brillantes études médicales.

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A NOS PROFESSEURS DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A Monsieur le Médecin de 1re classe B. BLANC

Médecin Assistant des Hôpitaux de la Marine
Chargé de Cours à l'Ecole Annexe de Médecine Navale de Brest,

Il s'est intéressé à notre travail et nous a accordé son amitié lors de notre stage dans son service.

Qu'il trouve ici l'expression de notre vive gratitude.

A MES CAMARADES DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES

A Monsieur le Médecin Général de Première Classe TABET

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé

de la Marine et de la France d'Outre-Mer,

Spécialiste des Hôpitaux Maritimes,

Commandeur de la Légion d'Honneur,

Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique,

Officier du Mérite Maritime.

A Monsieur le Médecin en Chef de Première Classe CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé

de la Marine et de la France d'Outre-Mer,

Spécialiste des Hôpitaux Maritimes,

Officier de la Légion d'honneur,

Croix de Guerre 1939-1945.

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur A. LAVIGNOLLE

Agrégé de Médecine Générale,
Médecin des Hôpitaux,

Vous nous avez orienté vers le choix de notre sujet de thèse.

Nous vous en exprimons toute notre reconnaissance.

Puisse ce modeste travail ne pas décevoir la bienveillance que vous nous avez témoignée.

Monsieur le Docteur A.-P. LACHAPELE

Agrégé d'Electro-Radiologie,
Electro-Radiologiste des Hôpitaux,
Directeur du Centre Anti-Cancéreux de Bordeaux et du Sud-Ouest,
Membre de la Commission du Cancer,
Conseil permanent de l'Hygiène Sociale,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Médaille Militaire,
Croix de Guerre,
Officier d'Académie,

Monsieur le Professeur P. JOULIA,

Professeur de Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques,
Expert de l'Organisation Mondiale de la Santé,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique,
Officier de l'Instruction Publique.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. REBOUL

Professeur d'Electro-Radiologie et de Clinique d'Electricité Médicale,

Officier de l'Instruction Publique,

Inspirateur de ce travail.

Nous nous permettons de lui adresser ici l'expression de toute notre gratitude pour la très grande bienveillance avec laquelle il nous a toujours reçu et guidé, ainsi que l'assurance de notre reconnaissance et de notre profond respect.

LE PHOSPHORE RADIOACTIF P32

DANS LA MALADIE

DE KAHLER

INTRODUCTION

L'expérimentation et la clinique ont étendu chaque jour davantage le champ d'application des isotopes radioactifs : parmi ceux-ci, le P 3_2 a servi de matière aux nombreux travaux des chercheurs qui, depuis Lawrence, se sont efforcés de mettre en lumière son intérêt thérapeutique et biologique. L'importance de ce radio-élément tient tout particulièrement à son rôle en tant que métabolite cellulaire, à sa fixation élective au niveau de certains organes dont les plus intéressants sont les centres de l'hématopoïèse, enfin et surtout à sa concentration, notablement plus élevée pour ces mêmes organes, au sein des tissus qui possèdent une activité métabolique accrue et en particulier des tissus tumoraux.

La constatation de ces propriétés fixatrices électives pour le P 3_2, administré en doses-test, de groupes cellulaires organiques bien déterminés, a conduit les expérimentateurs et les cliniciens à proposer l'utilisation de cet isotope à des fins objectives. Parmi celles-ci se placent certaines recherches biologiques tendant à élucider des problèmes tels que ceux qui se rapportent à la synthèse organique, au métabolisme des phospholipides, à la circulation des éléments du sang. D'autres travaux ont eu pour but d'aider la clinique dans la détection de certaines tumeurs localisées, en particulier au niveau du tissu nerveux. Enfin, et ceci nous intéresse plus particulièrement, le P 3_2 a été utilisé dans le traitement d'affections malignes atteignant des tissus capables de fixer suffisamment

d'isotope et de le retenir assez longtemps pour permettre une irradiation efficace et une destruction active des cellules néo plasiques.

Parmi ces affections malignes, et en dehors de certaines affections cutanées, telles que métastases du cancer du sein, mélanomes multiples, mycosis fongoïde, angiomes et formations verruqueuses diverses, pour lesquelles une application externe de la thérapeutique par le radiophosphore a été proposée — cas que nous ne devons citer ici que pour mémoire — la maladie de Vaquez et les leucémies surtout, mais également les lymphosarcomes et les lymphadénomes, certaines métastases osseuses, ont pu bénéficier, le plus souvent avec avantage, de la thérapeutique par le $P\ 3_2$ en administration interne.

C'est dans le cadre général d'application d'une méthode qui, apport nouveau dans les travaux destinés à fournir des moyens efficaces pour le traitement des tumeurs malignes diffuses et généralisées, appartient désormais à notre arsenal thérapeutique, qu'il convient de placer l'étude que nous allons tenter dans le développement de notre sujet sur le traitement par le $P\ 3_2$ du myélome multiple des os.

Cet appoint constitue-t-il un élément assez important pour permettre d'affirmer que le phosphore radioactif, tel qu'il est utilisé actuellement, se présente ou pourra se présenter comme un moyen thérapeutique supérieur à ceux qui ont été opposés jusqu'ici à la maladie de Kahler ? Un certain nombre d'observations, plusieurs d'entre elles assez récentes, témoignent en effet de résultats obtenus dans la résolution des symptômes cliniques et dans l'amélioration du contexte anatomo-pathologique par des médications sur lesquelles nous reviendrons brièvement dans un passage consacré à un rappel clinique, anatomo-pathologique et biologique de la maladie de Kahler et aux méthodes antérieures de thérapeutique qui lui ont été appliquées.

Notre travail consistera, après quelques rappels des données fournies par l'expérimentation et la clinique sur l'intérêt thérapeutique du P 3_2 et les moyens de doser son apport dans l'organisme, à laisser parler les observations dont nous avons pu disposer de quelques cas traités dans le service d'électro-radiologie du Centre Hospitalier Régional de Bordeaux. Nous confronterons ensuite les résultats obtenus avec ceux qui ont été publiés ces dernières années, dans la mesure où le caractère expérimental de ces travaux permet de lier entre elles les conclusions de leurs auteurs. Ces conclusions ne semblent pas, en effet, avoir toujours concordé, chacun des comptes-rendus publiés portant sur un nombre limité de sujets sans qu'il y ait eu application d'une méthode commune nettement définie.

Peut-être pourrons-nous cependant, malgré les divergences observées chez ces auteurs et le petit nombre de cas dont nous disposons, cas souvent impurs puisque le P 3_2 y a été fréquemment associé à un autre agent physique : la radiothérapie, essayer, sinon d'apporter des conclusions fermes sur les résultats de la méthode, tout au moins d'établir, dans une certaine mesure, la limite des espoirs permis. Nous tenterons également de faire entrevoir les indications qui semblent devoir se préciser au fur et à mesure qu'augmente l'expérience clinique. Nous nous efforcerons, enfin, de rassembler les données les plus intéressantes qui permettent, actuellement, d'apprécier les services que le traitement par le P 3_2 peut rendre aux malades atteints de myélome multiple et les facilités d'application qui pourront en résulter pour le clinicien appelé à en faire usage chez ces mêmes malades.

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL DES PROPRIETES DU PHOSPHORE RADIO-ACTIF ET DES NOTIONS ACQUISES PAR L'EXPERIENCE ANIMALE OU CLINIQUE SUR LA REPARTITION DU P 32 DANS L'ORGANISME

I. — Rappel de quelques données élémentaires sur l'isotope artificiel du phosphore : nature, production, désintégration.

Le phosphore minéral se rencontre à l'état naturel sous une seule forme ${}_{15}P^{31}$. Par excitation nucléaire de cet élément, on peut obtenir trois isotopes : ${}_{15}P^{29}$, ${}_{15}P^{30}$ et ${}_{15}P^{32}$. C'est ce dernier qui a été utilisé dans les travaux biologiques. Il présente une période de 14, 3 jours, ce qui revient à dire, si on définit la période comme étant la durée de désintégration de la moitié des atomes d'un élément considéré, que le temps nécessaire pour que la radioactivité du P 32 diminue de moitié est de 14, 3 jours.

La production du phosphore radioactif peut être obtenue en quantité suffisante, soit par bombardement dans le cyclotron de Lawrence, soit dans le réacteur à chaîne nucléaire.

Sa désintégration s'accompagne de l'émission d'un rayonnement exclusivement constitué de particules bêta, électrons très rapides, transportant ici une charge d'électricité négative (négatons), d'énergie maxima de 1,69 M.e.v. et pénétrant en moyenne de deux millimètres dans les tissus.

Comme tous les isotopes artificiels, on peut le déceler dans l'organisme après son administration au moyen d'un compteur de Geiger-Muller, qui enregistre en nombre de coups par minute le rayonnement émis par l'élément radioactif, permettant ainsi d'apprécier sa concentration dans une région déterminée, à un moment quelconque.

II. — **Présentation en thérapeutique et mode d'administration.**

La forme sous laquelle le P 32 est administré en thérapeutique est une solution isotonique de phosphate disodique $Na_2H\ Po_4$ (1). L'expérimentation ayant montré (Erf et Lawrence) que, quelle que soit la voie d'administration du produit, la concentration sanguine du P 32 est plus élevée quand des quantités relativement minimes de P 31 accompagnent l'isotope, on peut mélanger celui-ci avec une petite quantité de phosphate de soude non radioactif.

La voie d'administration du médicament radioactif peut être la voie intra-veineuse, qui a l'avantage de permettre une meilleure utilisation et une fixation plus forte par les tissus (Low Beer). La voie orale, qui fut la première utilisée par Lawrence et ceux qui expérimentèrent la thérapeutique par le phosphore radioactif à ses débuts, a été critiquée depuis lors par un certain nombre d'auteurs qui lui ont reproché de rendre difficile la détermination de la dose retenue dans l'organisme, par suite de l'interférence du processus d'ingestion avec le processus d'absorption, l'excrétion étant plus élevée dans ce cas, en particulier par les fèces.

---

(1) Une autre préparation : le phosphate de chrome radioactif, a été expérimentée chez l'animal par Jones, sous forme de suspension aqueuse insoluble; elle a, par la suite, fait l'objet de quelques essais cliniques (Low Beer). Ce produit, qui se concentre surtout au niveau du système réticulo-endothélial du foie et de la rate, n'est fixé qu'en quantité minime par la moelle osseuse et les autres tissus : il n'entrera donc pas dans le cadre de notre exposé.

En fait, même dans le cas d'injection intraveineuse du produit, 25 % de la dose administrée est rejetée à l'extérieur pendant les premières vingt-quatre heures, alors qu'il a été démontré que lorsqu'on administre le P 32 par voie orale, 70 % au moins de la quantité ingérée est assimilée si elle est donnée à jeun (Greenberg, Cohn, Lindgren).

D'autre part, l'expérimentation effectuée chez les animaux a montré que l'absorption du radiophosphore se fait mieux si ce dernier est administré en solution avec du glucose (Lawrence, Tuttle et Scott).

Ces considérations, ajoutées à celles qui se rapportent à toute thérapeutique par voie veineuse, en particulier en ce qui concerne les exigences de l'asepsie et la nécessité de garder ces malades sous surveillance dans un centre hospitalier, ont amené un certain nombre d'expérimentateurs et de cliniciens à préférer chez leurs malades l'administration par voie orale, les deux méthodes pouvant du reste être associées au cours d'un même traitement.

Lindgren, Bergström et Wihman, se basant sur des expériences déjà effectuées par le premier de ces auteurs à l'occasion du traitement de sujets atteints de leucémie et de maladie de Vaquez, ont établi pour leurs malades atteints de maladie de Kahler un mode d'administration par voie orale où le P 32 est combiné à une solution de glucose à 10 % et absorbé sous cette forme le matin à jeun. Les effets obtenus dans ces conditions n'ont pas été très différents des résultats constatés après administration par voie veineuse.

Le Professeur M. Tubiana, à qui nous avons eu l'occasion de demander de nous faire part de son expérience sur l'utilisation du phosphore radioactif, a bien voulu — et nous désirons lui apporter ici nos plus vifs remerciements pour l'accueil bienveillant qu'il nous a réservé — nous indiquer quelques-unes de ses conclusions tirées de l'observation clinique de ses malades de Villejuif. En ce qui concerne le mode d'adminis-

tration du P^{32}, ces conclusions rejoignent celles des auteurs qui ont accordé leur préférence à l'administration per os du médicament radioactif. Il apparaît, en effet, que cette méthode thérapeutique s'accompagne de toutes les garanties nécessaires à un traitement aussi efficace que possible en même temps qu'elle présente des avantages incontestables du fait de sa simplicité et de ses facilités d'application.

C'est également par voie orale, en solution glucosée absorbée le matin à jeun, que le P^{32} est administré dans la plupart des cas traités dans le service du Professeur Reboul au Centre Hospitalier Régional de Bordeaux. Cette méthode a permis à certains de ces malades de poursuivre leur traitement à domicile, sous la surveillance de leur médecin traitant, cependant que dans le service même une thérapeutique par voie veineuse a pu lui être associée lorsque les circonstances l'ont rendue préférable.

Sans empiéter sur le chapitre relatif à la dosimétrie clinique, qui sera étudié plus loin, nous pouvons dire dès maintenant qu'un rythme d'administration fractionnée a été adopté : ce qui consiste à donner des doses égales à des intervalles qui sont ici de deux semaines, ces intervalles nous étant imposés par le rythme bi-mensuel des expéditions qui nous parviennent du Centre de Harwell, en Grande-Bretagne (1).

Ces expéditions se présentent sous la forme d'un flacon de produit dosé à une radioactivité globale, évaluée en millicuries. Cette dose sera ensuite répartie par dilution en fractions calculées pour chaque malade à traiter, soit un à deux millicuries. Le P^{32} ainsi préparé pourra être utilisé immédiatement dans le service ou expédié par la poste à un malade soigné à domicile : il y aura lieu, dans ce dernier cas, d'évaluer la quantité prescrite en fonction du temps qui doit s'écou-

(1) Le Service d'Isotopes étant assuré actuellement par la pile française de Chatillon.

ler entre la préparation du médicament et le moment prévu pour son administration, en tenant compte de la période du radio-élément.

III. Bases biologiques de la thérapeutique par le P 32 : données cliniques et expérimentales.

a) Le phosphore métabolite cellulaire général.

Le rôle biologique du phosphore est considérable : constituant universel de la cellule, c'est un élément constant et inséparable de la matière vivante. Sa participation à la synthèse organique a été montrée aussi bien par des auteurs tels que Chlewitz et Havesy, qui ont étudié son métabolisme chez les animaux, que par ceux qui ont fait des recherches intéressant le domaine particulier des phospholipides (Fishler, Perlman et Chaikoff). Il apparaît, à la suite de ces travaux, que le chemin parcouru par un radical phosphate, assimilé avec le bol alimentaire, représente une série d'étapes extrêmement complexes qui n'ont pas toutes été élucidées. Il nous suffira de rappeler ici l'importance de processus tels que la phosphorylation du glucose, la formation de molécules phospholipidiques et nucléoprotéiques, la synthèse du squelette osseux.

L'apport de ce métabolite au niveau d'un groupe cellulaire déterminé est réglé suivant les besoins normaux et l'activité métabolique de ce groupe cellulaire. Certains organes sont plus particulièrement intéressés par les processus faisant intervenir le phosphore : ceux-ci présenteront donc une certaine sélectivité dans la fixation de ce dernier. Le foie, la rate, les organes hématopoïétiques, le tissu osseux, représentant des étapes du métabolisme phosphoré et des sources d'activité cellulaire importante, posséderont de ce fait une affinité particulière pour le phosphore. Le sang, tout en servant de véhicule pour

le transport de l'élément au niveau de chacun de ces organes, est lui-même un tissu doué d'activité métabolique propre : leucocytes et hématies seront donc capables de fixer du phosphore en circulation dans le plasma sous forme de phosphate libre.

Cette notion du phosphore, métabolite cellulaire se concentrant électivement au niveau des tissus qui en ont le plus besoin pour remplir le rôle qui leur revient dans la synthèse organique, est fondamentale pour comprendre l'utilisation thérapeutique du P^{32} qui, se substituant en quelque sorte à son homologue non radioactif, sera utilisé comme lui avant d'être finalement éliminé par les urines et par les fèces.

Les besoins de l'organisme fixeront la limite de l'emploi de cet isotope, dont le taux ne saurait dépasser une valeur correspondant à ces besoins sans entraîner une élimination rapide de l'excès non utilisable.

b) Fixation du P^{32} au niveau des différents tissus normaux et pathologiques.

Comme nous l'avons dit, le phosphore radioactif, substitué à l'élément normal introduit dans l'organisme à la suite d'apports alimentaires ou mobilisé à partir des réserves internes, va se répartir au niveau des tissus suivant les besoins particuliers et la sélectivité de ces tissus.

C'est ainsi que, confirmant les données qui découlent du métabolisme du phosphore, Low Beer a pu établir que le foie, la rate, le squelette et les tissus sanguiformateurs en général, concentrent neuf fois plus de P^{32} que les autres tissus de l'organisme.

Des expériences effectuées chez le rat (Dals, Jansen, Sizio et Debries, également Fishler, Taurog, Perlman et Chaikoff) ont montré que c'est au niveau du foie que le P^{32} se fixe initialement au taux le plus élevé.

En ce qui concerne le squelette, qui utilise cependant plus de phosphore que n'importe quel tissu, on ne pourra constater que plus tardivement l'apparition à son niveau de la dose administrée qu'il est capable de concentrer. Le phosphore puisé dans la circulation par le système osseux aboutit en effet à la formation d'un produit terminal de son métabolisme, le phosphate tricalcique, et cette formation n'est pas immédiate : elle n'atteindra son maximum qu'un certain temps après l'introduction du phosphore dans l'organisme. Sa répartition, ici, ne sera pas uniforme : on a montré, en effet, que les épiphyses fertiles des os longs utilisent quatre fois plus de phosphore que la diaphyse, phénomène qui est dû à l'activité métabolique particulièrement intense au niveau de ces zones épiphysaires de croissance. D'autre part, le taux du phosphore accumulé par le tissu osseux dans son ensemble dépendra non seulement de la quantité administrée, mais encore de la teneur de l'os en calcium et, comme nous le verrons en étudiant l'excrétion du P^{32}, de l'activité des glandes parathyroïdes.

La fixation du P^{32} par les éléments figurés du sang a fait l'objet de nombreux travaux qui ont eu pour résultat de mettre en évidence l'intérêt de l'utilisation de l'isotope dans les leucémies et la maladie de Vaquez.

On a constaté, chez les sujets normaux, une pénétration rapide du P^{32} à l'intérieur des hématies où sa concentration atteint un chiffre élevé à la période initiale, cependant que, dans les éléments de la lignée leucocytaire, la fixation n'atteint son maximum qu'après quarante-huit heures, au moment où on voit baisser la quantité accumulée dans les hématies. Chez ces dernières, le phosphore, après avoir traversé la membrane cellulaire, est utilisé dans les processus métaboliques internes, comme l'a montré Havesy dans des expériences effectuées in vivo et in vitro. Dans les leucocytes, le phosphore va se concentrer progressivement au niveau des fractions phospholipidique et nucléoprotéique, après un premier stade de passage dans la fraction acido-soluble (Erf et Lawrence).

Nous nous bornerons à citer ici, parmi les autres tissus susceptibles, à l'état physiologique, de fixer une quantité plus ou moins élevée de P 32 :

— Le tissu nerveux, sur lequel des études ont été faites dans le but de déterminer les localisations électives du radio-élément qui pourraient apparaître au niveau de certaines régions de l'encéphale.

— Les muscles, dont la contraction entraîne la mise en jeu de processus de phosphorylation.

— Le rein, qui excrète le phosphore en même temps qu'il possède un métabolisme cellulaire propre.

La concentration du P 32 au niveau de l'un de ces tissus ou systèmes organiques pourra varier chez les sujets normaux en fonction du temps qui se sera écoulé depuis son administration. Nous l'avons déjà vu et nous citerons seulement, à l'appui de ce qui a été étudié précédemment, les chiffres exprimés par A. Chavoix (thèse Bordeaux, 1953) suivant lesquels : quatre heures après absorption du P 32 à jeun, on peut déceler sa présence dans le foie, la moelle osseuse, les reins, les muscles et le squelette. Au bout de dix jours, la fraction de la dose présente dans les os est évaluée à 45 %; celle qui a été retenue par les muscles, à 25 %. Au cinquantième jour, ces pourcentages seraient respectivement de 76 % et de 12 %.

Le mode d'administration intervient également : au cours des quatre premières heures qui suivent l'administration du P 32, la concentration plasmatique de ce dernier serait plus élevée lorsque la voie intraveineuse a été utilisée que lorsque le produit a été administré par voie orale (Low Beer). Ceci peut se concevoir si l'on considère que la présence du produit radioactif dans la circulation, au contact du liquide plasmatique, est immédiate dans le premier cas, alors que, dans le second, il existe un intervalle libre entre le moment où le P 32 est administré et celui où il apparaît dans le plasma. Il y

aura d'autre part, dans ce dernier cas, excrétion partielle par les fèces de l'élément ingéré, ce qui rend nécessaire, selon A. Chavoix, de donner par voie orale une dose supérieure de 20 % à celle qui a été établie pour le mode d'administration par voie veineuse, de façon à obtenir une même concentration au niveau des tissus.

L'activité cellulaire apparaît comme un facteur de grande importance dans la fixation du P^{32} par les tissus et dans sa répartition dans l'organisme.

— A l'état physiologique, cette activité cellulaire n'est pas la même au niveau des différents tissus ou systèmes organiques; elle peut varier pour un même tissu dans un temps donné et au sein de ce tissu dans des zones ou groupes cellulaires présentant une certaine individualisation ou des propriétés particulières : un exemple nous en a été donné dans les différences de fixation et d'utilisation du P^{32} observées au niveau de la diaphyse et des épiphyses de croissance des os longs.

— A l'état pathologique surtout, ces variations sont particulièrement nettes dans le cas de formations tumorales localisées ou d'infiltration tissulaire diffuse par des cellules néoplasiques.

C'est ainsi que Kenney et ses collaborateurs ont montré dans leurs travaux que le sarcome ostéogénique fixe quatre fois plus de P^{32} que l'os normal. Des différences du même ordre ont été observées par ces auteurs dans la fixation du radioélément par les métastases du cancer du sein et les lymphosarcomes.

Le champ des expériences portant sur la fixation élective du P^{32} par les tissus tumoraux a été étendu par Erf, Lawrence, Reinhard et d'autres chercheurs à la maladie de

Hodgkin, aux neuroblastomes, aux séminomes, au sarcome d'Ewing, aux fibroblastomes et aux leucosarcomes. Les mêmes auteurs ont étudié la fixation, notablement plus élevée que chez les individus normaux, du P^{32} au niveau des éléments immatures qui prédominent dans le sang des leucémiques et qui infiltrent le foie, la rate, les reins et la moelle osseuse de ces malades. D'autre part, il a été établi que chez les sujets atteints de maladie de Vaquez, les hématies concentrent, là encore, davantage de P^{32} que chez les sujets non polyglobuliques.

Si chez les leucémiques par exemple, on a pu constater que le tissu osseux présentait une concentration de P^{32} d'autant plus élevée que la survie était plus longue et que, par conséquent, le traitement était poursuivi plus longtemps, il a été montré par ailleurs, que dans le même temps, des tissus à activité métabolique moindre tels que le cerveau, les cartilages et le tissu adipeux, n'étaient capables de concentrer que des quantités relativement moins élevées de P^{32} (Havesy, Hahn, etc.).

L'ensemble des travaux portant sur la fixation et la répartition du P^{32} dans les tissus normaux et pathologiques, paraît indiquer, en définitive, que ces processus se déroulent suivant le taux initial du phosphore dans ces tissus, la rapidité de sa transformation locale, la vitesse de croissance tissulaire et l'importance du métabolisme cellulaire, les tissus néoplasiques possédant la propriété d'accroître le taux de fixation du radioélément et d'étendre sa répartition aux régions envahies par les cellules tumorales, même lorsque ces régions ne possèdent pas de sélectivité antérieure pour le P^{32}.

c) Excretion.

Le P^{32} est excrété rapidement après son absorption chez le sujet sain : cette excrétion, tout d'abord croissante, atteint son maximum au bout de trois heures, elle diminue ensuite

progressivement pour atteindre un taux minime dès la fin des premières vingt-quatre heures. A l'état pathologique, la courbe d'excrétion subit des variations en rapport avec la vitesse et le taux de fixation intra-cellulaire dans les tissus possédant une affinité particulière pour le P^{32}.

D'après un certain nombre de travaux expérimentaux (Erf, Lawrence, Tuttle, Low Beer), le P^{32}, administré par voie orale, est excrété dans les quatre à six jours qui suivent l'administration dans des proportions atteignant environ 15 à 50 % de la quantité initiale. La plus grande partie de cette excrétion se fait alors dans les fèces.

Lorsque le phosphore est injecté par voie veineuse, une quantité égale à environ 25 % de la dose est excrétée dans les premières vingt-quatre heures, cette fois dans l'urine. L'excrétion diminue ensuite rapidement pour tomber au bout de trois jours au-dessous de 1 % (Lindgren).

Tweedy et ses collaborateurs ont mis en évidence, par des études effectuées chez le rat, le rôle particulier de la parathormone en ce qui concerne l'excrétion urinaire du phosphore. L'ablation des parathyroïdes entraîne un arrêt de l'excrétion du P^{32} au niveau du rein : si on administre ensuite de la parathormone à ces rats parathyroïdectomisés, on assiste à une reprise de l'excrétion urinaire qui, arrêtée de nouveau par une néphrectomie bilatérale, n'est remplacée par aucune excrétion fécale compensatrice. Ces faits montrent le rôle important de la parathormone tout en le limitant à l'excrétion urinaire sans participation à un processus, plus général, de régulation au niveau de toutes les voies excrétrices.

L'excrétion du P^{32} subit, par ailleurs, l'influence de la concentration du radio-élément dans le plasma circulant et des besoins du métabolisme cellulaire proportionnellement à la quantité administrée.

d) Action du P 32 sur les tissus.

Les modifications histologiques constatées chez les sujets traités par le radiophosphore consistent, tout d'abord, en une réduction quantitative des cellules jeunes douées d'activité cellulaire importante. Cet effet destructif est particulièrement sensible au moment de la mitose (Low Beer).

Des modifications qualitatives, représentant des degrés variables de dégénérescence cellulaire, ont été observées en particulier au niveau des organes que nous avons décrits comme capables de fixer le P 32 de façon appréciable : foie, rate, moelle osseuse, ganglions lymphatiques. Des préparations spéciales ont permis de déceler des mitoses anormales, une altération de la paroi des capillaires, une certaine hyalinisation du collagène (Platt).

En ce qui concerne le myélome multiple, Lindgren a décrit une vacuolisation du protoplasme des cellules de la lignée plasmocytaire avec, au niveau du noyau, une altération de la structure chromatinienne et la présence de nucléoles irréguliers d'aspect angulaire. Il n'y aurait pas, selon cet auteur, de modifications quantitatives ou qualitatives des éléments normaux de la moelle, tout au moins notables.

CHAPITRE II

DOSIMETRIE DU P 32 DANS SES APPLICATIONS CLINIQUES

I. Energie radiante et unités de mesure de la dose.

Le rayonnement émis à partir d'une substance radioactive transmet une certaine énergie aux atomes et aux molécules des tissus qu'il pénètre. Les processus qui se déroulent alors, résultant de cette absorption du rayonnement, peuvent se traduire dans les espaces cellulaires soit par excitation des éléments qui se situent au niveau des couches concentriques de l'atome et par déplacement de ces derniers d'une couche à l'autre, soit, ce qui est beaucoup plus important du point de vue biologique, par l'expulsion d'électrons des atomes de la substance irradiée, ce qui se traduit par la formation de paires d'ions le long du trajet des particules.

Les effets des radiations ionisantes sont en fonction de la quantité de rayonnement qui agit sur les tissus, du temps pendant lequel ces tissus sont exposés au rayonnement, enfin de l'énergie totale absorbée pour un poids donné de tissu.

Ces effets sont produits directement par les isotopes artificiels radioactifs. On admet, cependant, qu'ils sont comparables à ceux obtenus au moyen des rayons X et des rayons γ du radium, dans la mesure où ces deux modes de rayonnement s'accompagnent d'une émission particulaire analogue au rayonnement β des isotopes, d'une manière indirecte, par production d'électrons secondaires à partir de l'énergie des photons absorbée dans les tissus.

L'estimation des doses pour ces différents rayonnements devrait donc, théoriquement, pouvoir s'effectuer en termes similaires en considérant des quantités égales d'énergie dissipées dans des volumes égaux de matière irradiée, les effets biologiques étant, en fin de compte, à peu près identiques.

Considérons cependant les différents modes d'unités qui ont été adoptés dans l'utilisation des agents physiques de rayonnement :

— Le roentgen (r) ne s'applique, par définition, qu'aux seuls rayonnements X et γ : « C'est la quantité de rayonnement X ou γ qui produit, dans 0,001293 gramme d'air une ionisation égale à une unité électrostatique de quantité d'électricité ou $2{,}08 \times 10^9$ paire d'ions », soit $1{,}62 \times 10^{12}$ paires d'ions par gramme d'air (on admet que cette ionisation est la même pour un gramme de tissu mou).

— Le curie (c), par contre, représente l'unité de base utilisée pour les éléments radioactifs : on le définit comme correspondant à une substance radioactive qui subit $3{,}7 \times 10^{10}$ désintégrations par seconde, soit l'activité d'un gramme de radium.

On exprime généralement la valeur d'une dose de phosphore radioactif en millicuries (mc), 1 mc étant la millième partie du curie. Exprimée en nombre de désintégrations par minute, cette dose de un millicurie représente une source de rayonnement qui correspond à $2{,}2 \times 10^9$ atomes désintégrés par minute.

— Le microcurie (μc), fréquemment mentionné dans les travaux, est égal à 10^{-3} millicurie.

— Le rutherford (rd) a été également proposé dans certains pays, notamment aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne : son équivalence par rapport au millicurie est de 1/37. Comme pour le curie, les termes de millirutherford (mrd = 10^{-3} rd) et de microrutherford (μrd = 10^{-6} rd) ont servi à désigner les

fractions de cette unité. On en a fait des multiples : le kilorutherford (Krd = 10^3 rd) et le mégarutherford (Mrd = 10^6 rd).

Des recherches ont été effectuées dans le but de définir une terminologie qui corresponde à la similitude des effets biologiques obtenus à partir des différentes sources de rayonnement et qui permette, suivant la dose globale administrée et l'énergie particulaire (en électrons-volts), d'évaluer l'énergie absorbée (en ergs) pour une fraction de la dose contenue par unité de poids. Sans insister ici sur les difficultés qui ont été rencontrées du fait des différences observées dans la distribution de la source productrice de rayonnement, dans la pénétration et l'absorption de ce rayonnement ainsi que, pour un isotope administré par voie interne, dans la répartition de cet isotope au niveau des cellules et des tissus de l'organisme, nous nous bornerons à rappeler les modes d'expression qui ont été proposés afin de réaliser une méthode de mesure commune de la dose applicable en clinique.

Tenant compte de l'énergie absorbée par un gramme d'air ou de tissu mou soumis à un rayonnement X ou γ de un roentgen et considérant cette énergie (égale à 83 ergs) comme unité de l'énergie d'absorption, Marinelli a suggéré l'emploi, pour l'évaluation des doses dans la thérapeutique interne par les radio-isotopes, du terme « équivalent roentgen » (e.r.), unité représentant la quantité de rayonnement β qui, dans des conditions d'équilibre, libère dans un gramme d'air autant d'énergie qu'un roentgen.

Par la suite, H. M. Parker a repris cette unité sous une autre forme : le « roentgen equivalent physical » (r.e.p.) qui s'applique à un rayonnement ionisant capable de produire une absorption d'énergie de 83 ergs par centimètre cube (ou par gramme) de tissu.

Ainsi, en ce qui concerne plus particulièrement le phosphore radioactif, objet de notre étude :

Si on divise l'énergie nécessaire pour produire les paires d'ions dans un gramme d'air ou de tissu soumis à un roentgen, par l'énergie moyenne des particules, on peut déterminer le nombre de particules nécessaires pour délivrer un r.e.p. Ce nombre est égal à $7{,}46 \times 10^7$.

La destruction d'une quantité de un microcurie de $P\,32$ dans un gramme de tissu correspond à une émission particulaire de $7{,}4 \times 10^{10}$, soit 880 r.e.p.

Partant de la concentration de l'isotope par gramme de tissu on peut encore calculer une dose-tissu, particulière au radio-élément, pour un intervalle de temps déterminé : jour, heure, minute. Soit, pour une concentration de un microcurie par gramme, une dose de :

42,9 r.e.p. par jour;
1,79 r.e.p. par heure;
0,298 r.e.p. par minute.

On doit faire intervenir, dans les calculs de la dose totale délivrée, la période de l'isotope et les modifications qui peuvent intervenir dans la désintégration de ce dernier du fait des échanges biologiques ou de phénomènes physiques entraînant sa destruction.

Mentionnons, enfin, un mode d'expression qui a été destiné à représenter plus exactement les effets biologiques eux-mêmes : le « roentgen equivalent man » (r.e.m.). Un r.e.m. est « la dose de rayonnement qui produit un effet biologique égal à celui qui est produit par un roentgen de rayonnement X de haut voltage ».

Ces équivalents du roentgen appliqués aux radioisotopes ont permis de simplifier un certain nombre de dosages. Leur application est cependant limitée aux tissus dont la composition atomique est sensiblement égale à celle de l'air, c'est-à-dire aux tissus mous; elle ne vaut, d'autre part, que pour certaines énergies de rayonnement.

Ce n'est que dans ces conditions que l'on peut considérer comme exacte la formule suivant laquelle :

1 r = 1 r.e.p. = 83 ergs par gramme de tissu.

Les termes de « gram roentgen » (g.m.r.) et de « mégagram roentgen » (méga gmr) ont été utilisés par Mayneord comme unités de dose intégrale. Contrairement aux équivalents roentgen, on n'y fait pas intervenir la quantité de tissu qui englobe l'énergie absorbée. On peut cependant exprimer la formule qui lie le gram roentgen aux équivalents roentgen, soit :

1 r.e.p. = 1 e.r. = 1 g.m.r. par gramme.
1 mégagram roentgen = 10^6 g.m.r.

Pour le P 32, un microcurie détruit par gramme de tissu correspond donc à 880 g.m.r.

La dose intégrale obtenue dans les premières vingt-quatre heures qui ont suivi l'administration d'une dose initiale de un microcurie est de 42,7 g.m.r.

Si ces données ne peuvent s'appliquer sans difficulté aux radioisotopes émetteurs de rayonnement complexe, elles offrent, en ce qui concerne le P 32, dont la désintégration produit un rayonnement β simple s'accompagnant d'une énergie définie, un intérêt qui a été mis en évidence dans les applications cliniques.

La distribution de l'isotope dans l'organisme n'étant pas uniforme et la quantité de substance radioactive présente au niveau d'un tissu particulier ne pouvant, d'autre part, faire l'objet que de mesures approximatives, on doit, pour réduire le nombre des inconnues, évaluer le taux d'excrétion chez tous les sujets traités chaque fois qu'une dose est administrée.

Des travaux portant sur la quantié retenue après administration de P 32, sous forme de $Na_2H\ Po_4$ en solution à 5 milligrammes ou à 15 milligrammes par centimètre cube,

par la voie intraveineuse, ont abouti à l'évaluation de l'énergie absorbée dans deux compartiments différents du corps : l'un représenté par les tissus mous, de même composition atomique que l'air, l'autre étant le système osseux dont la composition est différente et qui absorbe une quantité d'énergie beaucoup plus grande pour une même qualité de rayonnement (Low Beer, Lawrence et Stone).

Selon ces auteurs, après une période d'équilibration de trois jours, en tenant compte de l'excrétion et de la destruction physique de l'isotope, du rapport des masses respectives d'os et de tissu mou dans le corps, le dosage journalier étant exprimé en g.m.r. par gramme de tissu, la dose de P 32 accumulée par l'os est neuf fois plus élevée que celle qui est déterminée dans les tissus mous.

Les calculs complexes qui ont permis de fixer les bases de la dosimétrie expérimentale et clinique des éléments radioactifs ne peuvent être mentionnés ici. Nous reportons le lecteur à l'ouvrage de Low Beer : « The clinical use of radioactive isotopes » (Charles C. Thomas publisher, Springfield, Illinois, U.S.A. 1950), dont nous nous sommes largement inspiré pour établir les éléments de ce chapitre comme d'ailleurs ceux du chapitre précédent.

II. — **Applications à la thérapeutique par le phosphore radioactif.**

Le métabolisme cellulaire et la sélectivité de certains tissus déterminant la fixation et la répartition du P 32 dans l'organisme, l'utilisation thérapeutique de cet isotope ne sera possible qu'en cas de concentration suffisante au niveau des tissus à irradier.

En ce qui concerne plus particulièrement les tumeurs malignes, il sera nécessaire que les différences de fixation entre tissus normaux et pathologiques soient telles que l'effet destructif ne puisse atteindre que les cellules néoplasiques.

D'autre part, si lors d'irradation à partir d'une source externe de rayonnement, l'effet ionisant ne dure que le temps d'application de ce rayonnement, dans la thérapeutique interne par les radioisotopes, au contraire, l'action biologique persiste après l'administration autant que la substance introduite reste dans l'organisme avant sa destruction totale.

On ne peut donc contrôler l'action d'un métabolite radioactif comme le radiophosphore que d'une manière relative, d'où l'importance de cette notion dans les dosages, le traitement entrepris devant être assuré d'efficacité en même temps qu'il doit préserver au maximum l'intégrité des tissus normaux.

C'est à partir de ces données que l'on s'est efforcé de mettre en application les méthodes de mesure de la dose de façon à répartir cette dernière suivant la capacité d'utilisation, la rapidité de sa destruction et de son excrétion par l'organisme, également selon la sensibilité au rayonnement des cellules et tissus à détruire.

Les travaux expérimentaux ont montré que la cellule n'utilise jamais plus de phosphore en une seule fois que la quantité qui représente son besoin journalier. Par conséquent une méthode qui fixe la quantité d'isotope administré à un taux inférieur à ce besoin journalier amène une meilleure utilisation du produit.

Low Beer, Lawrence et Stone, à la suite des recherches portant sur la quantité retenue que nous avons mentionnées dans le paragraphe précédent, ont conclu qu'un meilleur dosage pouvait être effectué lorsqu'on administre à intervalles fréquents des doses faibles de radiophosphore. Ils ont établi, d'autre part, qu'une dose totale administrée en une seule fois

était moins bien retenue que la même dose administrée en quantités fractionnées.

Trois méthodes, destinées à maintenir dans l'organisme une action continue radioactive, ont été décrites par Low Beer :

— une méthode dite de simple saturation,

— une méthode de saturation fractionnée,

— une méthode fractionnée.

La première consiste, après administration initiale d'une dose élevée, à assurer la continuité de l'action ionisante par addition, tous les trois jours, d'un complément de dose destiné à corriger la dégradation des apports précédents : cette méthode qui se traduit par une courbe représentant le « niveau de radiation », permet une irradiation intense et suivie jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique désiré.

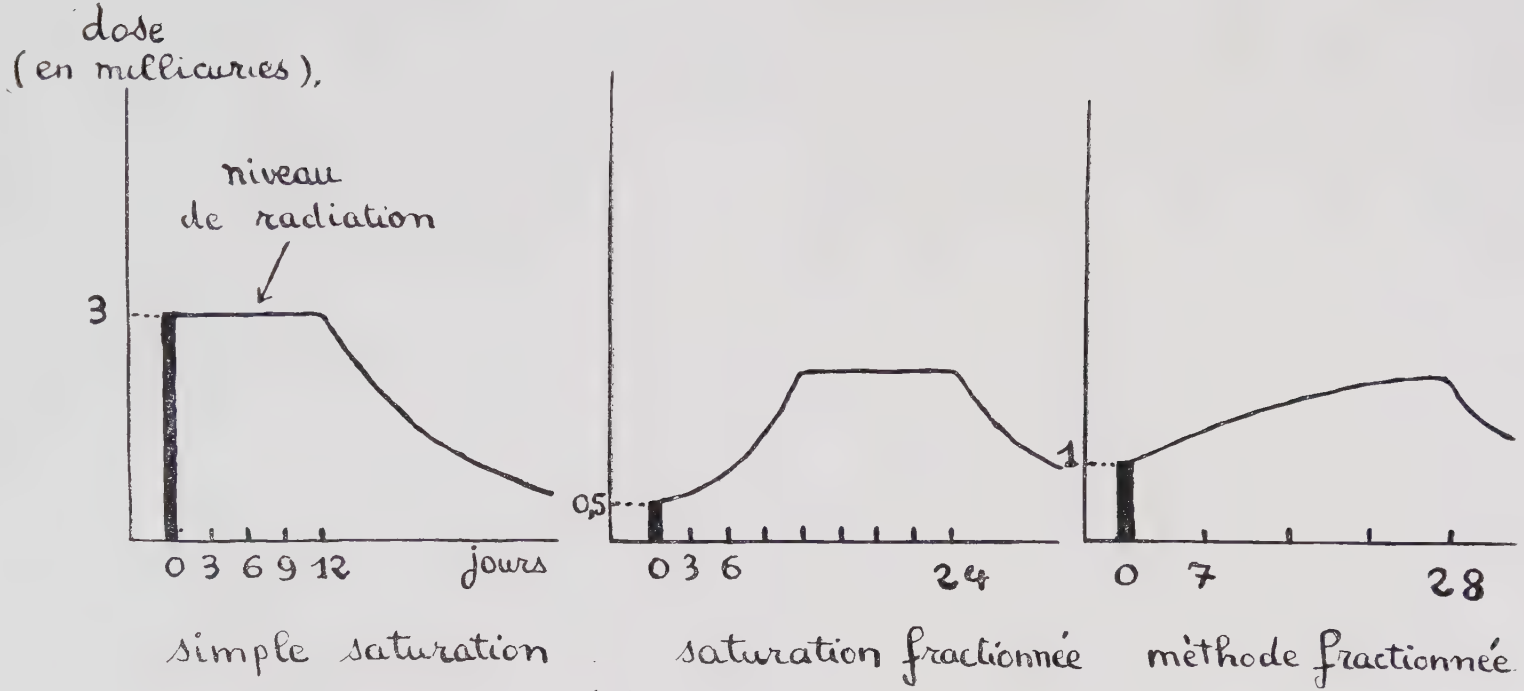
Suivant le second procédé, on administre à intervalles réguliers et rapprochés des doses faibles mais semblables. Le niveau de radiation s'élève progressivement par accumulation de substance radioactive. On peut ainsi tâter la susceptibilité du malade jusqu'à fixation d'un taux déterminé que l'on peut ensuite maintenir comme précédemment.

Dans la troisième méthode on donne, cette fois, des doses fractionnées égales de valeur moyenne (un millicurie ou 1,5 millicurie), à des intervalles éloignés de une ou deux semaines, jusqu'à obtention de l'effet désiré. La courbe du niveau de radiation est ici lentement croissante.

Ces méthodes sont schématisées ci-contre (voir fig.).

En fait, si on apprécie les résultats de chacune de ces méthodes, on est obligé de reconnaître qu'aucune d'elles ne parvient à assurer une action uniforme du produit radioactif. Il faut compter avec les variations des besoins de l'organisme, de même qu'avec celles de l'élimination ou de la destruction du radiophosphore.

(D'après Low-Beer.)



Des modifications ont été apportées à ces méthodes : nous citerons ici les travaux de Reinhard et Hall qui ont adopté des mesures semblables à la méthode fractionnée, ceux de Kenney qui a fait entrer le poids du corps dans ses dosages.

En conclusion, il ne peut être établi de règles valables pour tous les cas : il faut tenir compte de la tolérance de chaque malade et se guider sur la base des examens biologiques. D 'autre part, une certaine résistance à l'isotope peut apparaître au cours du traitement, nécessitant une modification correspondante dans le calcul de la dose.

CHAPITRE III

RAPPEL DES SYMPTOMES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES DE LA MALADIE DE KAHLER DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES RESULTAT DE L'EXPERIMENTATION DE THERAPEUTIQUES VARIEES

I. — Historique.

En 1848, Watson et Mac Intyre rapportent une des premières observations d'une maladie pour laquelle ils emploient le terme d'Ostéomalacie (étymologiquement ramollissement des os).

Vers cette époque, Bence Jones découvre que, « quand on chauffait les urines de ces malades, elles devenaient très opaques, mais en les chauffant davantage, elles redevenaient claires » : c'est la « protéinurie thermosoluble », qui porte désormais son nom.

En 1873, Rustitzky utilise, le premier, l'appellation de « myélome multiple des os ».

En 1889, Van Kahler donne son nom à la maladie, à la suite d'une description devenue classique.

On a décrit, depuis, des myélomes à plasmocytes, à lymphocytes et à myélocytes. En fait, les notions actuelles comportent la présence, à peu près constante, de plasmocytes au niveau des lésions : d'où le nom de plasmocytome multiple.

fréquemment utilisé pour désigner la maladie. Une variété particulière a été décrite par Weissembach et J.-A. Lièvre : le plasmocytome médullaire diffus ou myélomatose décalcifiante diffuse.

II. — **Symptomatologie clinique et examens complémentaires.**

Il n'entre pas dans nos intentions d'énumérer ici toutes les formes cliniques de la maladie de Kahler. Nous limiterons volontairement notre étude à un aperçu d'ordre général sur les symptômes les plus fréquemment rencontrés et les résultats d'examens les plus courants, sans entrer dans le domaine des cas particuliers dont des exemples assez nombreux ont été fournis dans la littérature médicale de ces dernières années.

Mentionnons, cependant, parmi les auteurs qui ont contribué à l'apport d'une documentation intéressante sur les myélomes multiples, les noms de R. B. Breitembucher, E. D. Bayrd, J. de Brux, F. Delbarre, G. Dreyfus et H. Léger.

On pourra se référer, par ailleurs, à l'excellente bibliographie fournie par Stanislas de Sèze et Antoine Ryckewaert (Maladies des os et des articulations, Flammarion 1954, pp. 307 à 326).

La plupart des cas de plasmocytome multiple ont été observés chez des malades âgés de plus de 40 ans avec un maximum de fréquence vers 55 ans. J. Kaufman relate cependant un cas chez un garçon de 14 ans, et P. de Vulpian a pu en observer un autre chez un enfant de 18 mois.

Quoi qu'il en soit, il s'agit d'une affection rare (0,03 % des cancers suivant Geschickter et Copeland, 3 % des tumeurs osseuses, suivant Cade). Les hommes seraient un peu plus souvent atteints que les femmes, mais les statistiques à cet égard sont variables.

Le tableau clinique est dominé par les douleurs osseuses, principalement dorso-lombaires et thoraciques, pouvant s'étendre vers la périphérie ou au contraire se localiser, exacerbées par la pression ou la mobilisation, rebelles aux antalgiques.

Des tuméfactions peuvent apparaître au niveau de la clavicule, des côtes, du sternum.

Il peut se produire des déformations rachidiennes par tassements vertébraux, des fractures spontanées, le plus souvent costales.

L'atteinte de l'état général est très marquée, il existe un degré d'anémie plus ou moins important. Ces malades sont souvent subfébriles et leur moindre résistance les laisse à la merci des affections intercurrentes, respiratoires surtout.

Les signes radiologiques sont caractéristiques et permettront d'éliminer, par exemple, un cancer viscéral métastatique. Dans la maladie de Kahler, de nombreuses géodes, grandes ou petites, se localisant surtout aux os plats, mais pouvant s'étendre à tout le squelette, apparaissent sur les clichés : elles sont bien limitées, à l'emporte-pièce et peuvent s'accompagner d'une ostéoporose diffuse, surtout nette au niveau de la colonne vertébrale. Les radiographies crâniennes sont les plus intéressantes par le nombre de micro et de macrogéodes qu'on peut y déceler.

Du point de vue humoral, on note une hyperprotidémie dépassant le plus souvent 100 grammes par litre. Le rapport sérine/globuline est inversé et la courbe d'électrophorèse montre une hyperglobulinémie, généralement γ mais pouvant apparaître aux dépens des β et même α_1 ou α_2-globulines.

L'étude de la calcémie et des phosphatases ne paraît pas susceptible de fournir des renseignements appréciables.

La formol-leucogélification est souvent positive, marquant le déséquilibre des protéines.

Il y a une augmentation importante de la vitesse de sédimentation globulaire.

Il peut y avoir hyperviscosité sanguine.

La formule sanguine traduit un degré variable d'anémie avec, le plus souvent, augmentation de la valeur globulaire. Il n'y a guère de modifications qualitatives bien qu'on puisse trouver, mais rarement, des plasmocytes dans le sang circulant.

L'examen des urines montre que la protéinurie thermosoluble manque une fois sur deux. Cependant, la preuve de sérieux dommages rénaux est apportée assez souvent par la présence d'albumine vraie avec cylindrurie.

Le médullogramme est ici d'importance capitale, tant pour affirmer le diagnostic que pour suivre l'évolution de la maladie. On y décèle la présence de nombreux éléments de la lignée plasmocytaire, cellules jeunes, de morphologie souvent anormale. Le nombre de ces cellules varie de 30 à 90 %.

L'évolution de la maladie, constamment fatale, peut durer de six mois à plusieurs années.

III. — **Résumé anatomo-pathologique.**

Les autopsies qui ont été pratiquées ont montré la présence de foyers lésionnels multiples atteignant surtout le squelette, mais aussi certains viscères.

Au niveau du squelette, les lésions intéressent le plus souvent le crâne, les côtes, les clavicules, le sternum et les vertèbres; parfois, elles peuvent encore se situer dans la partie proximale, juxta épiphysaire, de certains os longs tels que le fémur et l'humérus. Elles peuvent s'extérioriser sous forme de tumeurs molles, très vasculaires, friables, faisant saillie sous le périoste.

L'examen histologique montre la présence de nombreuses cellules arrondies, à noyau excentrique uni ou binucléolé — parfois double — séparé du protoplasme (bleu outremer sur les colorations) par un halo périnucléaire.

En ce qui concerne les viscères, on a pu trouver des foyers plasmocytaires au niveau du foie, de la rate et des ganglions lymphatiques. Toutefois, c'est au niveau du rein que les lésions sont les plus constantes : outre les infiltrations plasmocytaires, on peut y trouver des masses hyalines encombrant les tubes de Henle, avec des macrophages. Il peut exister par ailleurs des phénomènes de sclérose vasculaire banale et des dépôts de substance amyloïde : ces dernières pouvant également se rencontrer dans les muscles et les tissus périarticulaires.

IV. — **Observation inédite sur l'évolution d'un cas de myélome multiple diagnostiqué tardivement.**

Nous rapportons ici cette étude, que nous avons pu faire avec P.-L. Bernachon et B. Blanc, médecins assistants des Hôpitaux Maritimes, dans le but d'éclairer par une observation personnelle n'ayant pu comporter aucune sanction thérapeutique réelle, les données générales que nous venons d'exposer sur l'aspect clinique de la maladie de Kahler livrée à elle-même jusqu'à son issue irrévocablement fatale.

Il s'agit du cas de M^lle^ L. B..., 53 ans :

Depuis plusieurs années, elle souffre de douleurs diffuses des membres inférieurs et du tronc. Des crises épigastriques paroxystiques, accompagnées de vomissements, ayant fait pratiquer, sous la suspicion d'ulcère, une série de clichés du transit gastroduodénal, on découvre par hasard des lésions décalcifiantes des deux dernières côtes et du rachis lombaire. La malade est alors hospitalisée à l'Hôpital Maritime de Brest, le 18 mai 1954.

Dans ses antécédents, on retrouve à ce moment la notion d'une tuméfaction de la région sterno-claviculaire droite, qui régressa spontanément et fut négligée.

A l'examen clinique, la malade apparaît asthénique, pâle, subfébrile à 37°5. L'exploration viscérale est négative : cœur et poumons normaux, abdomen silencieux à la palpation, foie, rate et ganglions indemnes, appareil glandulaire et système nerveux également.

Par contre, des clichés pratiqués au niveau de tout le squelette révèlent sur les côtes, le bassin, les vertèbres, l'extrémité supérieure des fémurs et surtout le crâne, la présence d'une ostéolyse lacunaire sous forme de pertes de substance arrondies à l'emporte-pièce, de petite taille mais très nombreuses. On note, d'autre part, des séquelles de fractures pathologiques, sternales au tiers supérieur et costales, ainsi qu'un tassement des vertèbres dorsales, le tout évoquant une myélomatose diffuse et avancée.

Des examens de laboratoire sont alors pratiqués qui apportent les éléments suivants :

Hémogramme : anémie à 2.500.000, discrètement hyperchrome avec anisocytose et anisochromie. Formule sensiblement normale, mais présence de 1 % de paraplasmocytes.

Médullogramme : l'anomalie essentielle est la présence d'une forte proportion (41 %) d'éléments de la série plasmocytaire : plasmoblastes, pro-plasmocytes et plasmocytes, sans monstruosités nucléaires. Par ailleurs : raréfaction de la lignée rouge et des éléments éosinophiles, augmentation des mégacaryocytes. En résumé : frottis de plasmocytome.

L'électrophorèse des protides plasmatiques montre : protides totaux 103 g ‰, soit :

Albumine : 51 ‰,
α_1-globuline : 6 ‰,

α_2-globuline : 14 ‰,
β-globuline : 6 ‰,
γ-globuline : 23 ‰.

La malade présente également une azotémie à 1,08 g par litre.

La calcémie et les phosphatases n'ont pas été recherchées.

Dans les urines : absence de la protéinurie de Bence Jones, mais présence d'albuminurie vraie à 4 g ‰, sans cylindrurie, ni germes.

Toutes ces données permettent de poser le diagnostic de myélome multiple des os. On remarquera ici le taux relativement élevé des α-globulines et les signes d'atteinte rénale sous la forme d'une albuminurie importante avec hyperazotémie.

L'évolution s'achève rapidement par une altération de plus en plus sensible de l'état général et une anémie de plus en plus marquée, malgré plusieurs transfusions et l'administration de vitamine B12. Faute de temps et de résistance physique de la malade, aucun traitement véritable n'a pu être entrepris : l'exéat a lieu in extremis, le 4 juin, seize jours après l'entrée à l'hôpital.

V. Quelques thérapeutiques opposées à la maladie de Kahler en dehors du P 32.

En dehors du traitement symptomatique destiné à agir sur l'état général et l'anémie, divers essais on été tentés pour modifier l'évolution de la maladie elle-même et obtenir une amélioration des signes fonctionnels et biologiques.

Parmi les divers produits qui ont été expérimentés, la moutarde à l'azote s'est révélée sans effet sur la maladie. Par contre, selon Rubistein, l'antimoine aurait donné, dans certains cas, une sédation des phénomènes douloureux,

L'uréthane, préconisé par Paterson, a fait l'objet de publications très optimistes quant aux résultats possibles de son utilisation. Nils Alwall cite un cas où il a pu obtenir une disparition complète de l'anémie et des signes rénaux en même temps qu'un retour à la normale de la vitesse de sédimentation globulaire et la disparition des plasmocytes de la moelle osseuse, sans qu'il y ait eu cependant de modifications radiologiques. Loge et Rundles constatent d'autre part une disparition des douleurs et une amélioration sensible du médullogramme. En fait, depuis le Congrès hématologique de Cambridge, en 1950, on admet que ce mode de traitement n'est pas sans danger : on a pu lui attribuer des réactions gastriques et intestinales, certains cas d'anémie aplastique, de leucopénie et de nécrose du foie. Par ailleurs, sur une statistique de vingt-cinq cas publiée par Moloney et Harrington, sept seulement avaient subi une influence favorable à la suite de la thérapeutique par l'uréthane.

Les diamidines ont également été utilisées et nous citerons tout particulièrement les essais de traitement par la stilbamidine effectués par Snapper. Cet auteur a constaté un certain soulagement par rapport aux phénomènes douloureux et des modifications qualitatives du médullogramme, mais il ne signale aucune action sur le cours de la maladie, ni sur l'ostéolyse lacunaire radiologique. De même, sur un cas où le traitement par l'uréthane avait échoué complètement, Nils Alwall a pu voir une amélioration partielle des douleurs, mais avec persistance du syndrome humoral et des signes rénaux.

La pentamidine paraît n'avoir donné aucun résultat dans la maladie de Kahler (Snapper, S. de Sèze).

La lomidine s'est révélée par ailleurs d'un emploi décevant : elle a entraîné à peine une légère sédation des douleurs dans un cas récent observé à Bordeaux (Saric).

La radiothérapie, ayant fait ses preuves dans les autres tumeurs malignes et dans divers syndromes douloureux ostéo-articulaires, a été naturellement appliquée dans les myélomes multiples. Selon Anda, il y a des degrés variables de radio-sensibilité chez ces malades. Garland et Kennedy, d'autre part, n'adoptent pas l'opinion générale suivant laquelle les myélomes sont très radio-sensibles. Cependant, Lindgren et ses collaborateurs pensent que la radiothérapie peut agir sur le douleurs à condition qu'elles soient suffisamment localisées et ils expliquent certains échecs subis au cours du traitement des myélomes multiples par le fait que les douleurs sont souvent généralisées et capricieuses, diminuant ainsi les chances d'efficacité de la radiothérapie. Cette dernière, comme nous le verrons, a été souvent associée à la thérapeutique par le radiophosphore, elle a été appliquée également, de façon générale, chez les malades traités dans le service d'Electro-Radiologie du Centre Hospitalier Régional de Bordeaux, ou appartenant à la clientèle privée du Professeur J. Reboul.

Nous terminerons cette nomenclature des thérapeutiques variées qui ont été employées dans la maladie de Kahler, en rapportant les remarques récentes qui ont été faites par M. Morin et ses collaborateurs (Lyon) à propos de huit cas. Ces auteurs confirment les dangers de l'uréthane (leucopénie) et l'échec de la lomidine. S'ils ont pu obtenir une atténuation des douleurs lombaires par la glucantime, ils ont vu par contre, dans un autre cas, une aggravation des symptômes à la suite d'un traitement radiothérapique. Nous retiendrons avec intérêt les essais qu'ils ont tentés d'une thérapeutique par l'A.C.T.H. et la cortisone d'une part et d'autre part par le propionate de testostérone, associé ou non aux œstrogènes de synthèse (cycladiène). Les deux premiers modes de traitement ont été suivis d'effets favorables mais transitoires sur les symptômes fonctionnels, l'utilisation de l'A.C.T.H. faisant courir cependant des risques d'infection aux malades, déjà peu résistants. L'action résolutive plus prolongée sur les dou-

leurs par le propionate de testostérone est signalée dans quatre cas, accompagnée d'une amélioration notable de l'état général. Aucune de ces thérapeutiques n'a pu modifier le syndrome humoral, le médullogramme, les images radiologiques, ni le cours de l'évolution de la maladie de Kahler vers son issue fatale.

CHAPITRE IV

RESULTATS OBTENUS A LA SUITE D'EXPERIENCES CLINIQUES ANTERIEURES SUR LA THERAPEUTIQUE PAR LES ISOTOPES RADIOACTIFS

Les essais, publiés dans la littérature, de thérapeutique par le P 32 dans la maladie de Kahler, ne sont pas très nombreux. Il est évident que dans ce cas particulier, les premiers travaux n'ont pas donné les résultats spectaculaires qui ont permis de pousser plus à fond l'expérimentation de l'isotope dans les leucémies et dans la maladie de Vaquez par exemple.

Le début de l'expérience clinique sur le P 32 dans les myélomes multiples remonte à 1939 avec les travaux de Lawrence dont les premiers résultats ne furent rapportés qu'en 1941 et 1942. Chez les onze malades qui furent traités alors par le P 32 ou le strontium radioactif, on ne put obtenir de résultats nettement définis et l'insuffisance de mise au point des méthodes de dosage fit apparaître certains incidents tels qu'une aggravation de l'anémie et une leucopénie variable.

Cependant, en 1942, Low Beer, Lawrence et Stone faisaient remarquer que, dans plusieurs cas, ils avaient observé un net soulagement de la douleur et la possibilité chez certains sujets d'un retour à une activité presque normale.

Warren et Shields constatent également, par la suite, une amélioration dans deux cas sur trois observations de malades traités.

Par contre, une note pessimiste intervient avec Reinhard et Moore qui, après application de radiophosphore à huit de leurs malades, en arrivent à la conclusion suivante que « le P^{32} n'apparaît pas comme un moyen thérapeutique digne d'intérêt dans les myélomes multiples ». Ils constatent, en effet, après administration de doses totales de 5 mc à 16,7 mc d'isotope, qu'un cas seulement a été amélioré et encore émettent-ils un doute quant à la participation du P^{32} à cette amélioration. Ils attribuent par ailleurs à ce dernier des phénomènes de leucopénie et de thrombocytopénie survenus chez d'autres malades.

Un an plus tard, Bayrd obtient au contraire un soulagement rapide des douleurs et cite même un cas particulier de myélome aigu où, malgré un processus de destruction de l'os, le malade retrouva la santé au bout de neuf mois avec disparition des éléments anormaux du médullogramme, après administration d'une dose totale de 6,1 mc. Il remarque qu'avec des doses répétées de 1,5 à 4 mc, prises per os ou par voie intraveineuse, on ne voit pas survenir d'effets secondaires pénibles comme on en observe parfois après la radiothérapie.

Dans une statistique de la Clinique Mayo, Hall et Watkins, sur vingt-deux cas, considèrent de nouveau les résultats obtenus comme décourageants. Ils retrouvent dans certaines observations une action néfaste du P^{32} sur la formule sanguine ; le traitement a même dû être interrompu prématurément dans sept cas.

Ils font ressortir cependant que le P^{32}, en association avec la roentgenthérapie locale, donne de meilleurs résultats : la disparition d'une tumeur osseuse, suivie de reconstitution de l'os au bout d'un an, a pu être constatée dans un cas. Malheureusement cette action locale n'a pas empêché, chez le même malade, la réapparition d'autres tumeurs.

Rouques écrit alors que le seul fait positif à mettre à l'actif du P^{32} dans les myélomes est l'atténuation temporaire des douleurs pendant la cure.

Lawrence, en 1950, a publié vingt-quatre nouveaux cas de myélome multiple (14 hommes et 10 femmes) traités par le radiophosphore : quinze d'entre eux avaient été soumis auparavant à un traitement radiothérapique. Il considère avoir obtenu chez cinq malades des résultats satisfaisants; huit autres cas paraissent avoir bénéficié d'une amélioration, mais assez peu sensible et difficile à interpréter. Selon lui, il faut admettre que ces résultats ne sont pas supérieurs à ceux qui ont pu être obtenus avec la radiothérapie ou la stilbamidine. Il conseille du reste d'associer ces deux derniers modes de traitement et même l'uréthane à la thérapeutique par le P 32. Il constate par ailleurs qu'il n'est pas douteux que l'isotope est plus facilement applicable et ne s'accompagne pas, s'il est bien dosé, des effets secondaires dont nous avons parlé et qui peuvent se voir après traitement radiothérapique; il ne présente pas non plus les inconvénients de l'uréthane.

Low Beer, dans son ouvrage sur « l'utilisation clinique des isotopes radioactifs », fait mention de quinze cas où les réactions au traitement par le P 32 ont été variables : dans quelques-uns d'entre eux un soulagement des douleurs a été observé cependant que l'aspect radiologique des lésions n'a jamais été modifié.

La question a été reprise par Lindgren, Bergström et Wihman qui ont publié, en 1951, le résultat d'une étude précise sur quatre cas traités par le P 32 à des doses variant de 1,5 à 4 mc, répétées cinq à six fois pendant une période de traitement de seize mois envison, jusqu'à prise d'une dose totale de 12 à 16 millicuries. Ce auteurs ont soumis leurs malades à un contrôle suivi et minutieux du point de vue clinique, biologique et histologique. Dans la discussion des résultats obtenus, ils retiennent que le traitement a amené chaque fois un soulagement rapide de la douleur, une baisse de la vitesse de sédimentation, une diminution des éléments immatures de la lignée plasmocytaire présents dans la moelle osseuse, avec des modifications qualitatives au niveau des cellules anorma-

les (cf. chap. I). Les signes rénaux, lorsqu'ils existaient, n'ont pas été influencés par la thérapeutique. Les signes radiologiques et le rapport des protéines plasmatiques n'ont pas, non plus, été modifiés. Ils n'ont observé, d'autre part, ni anémie, ni agranulocytose, ni thrombocytopénie au cours du traitement : ce dernier n'a par ailleurs été suivi d'aucun trouble ni malaise ; il a pu, dans un cas, permettre à un malade de reprendre un travail assez pénible.

En 1953, dans sa thèse destinée à apporter une contribution à l'utilisation clinique des isotopes radioactifs, A. Chavoix, citant les expériences déjà effectuées dans le Service du Professeur J. Reboul, écrit que sur quatre cas observés, il a constaté deux fois une sédation des douleurs après 4 et 6 mc. Trois de ces malades étaient toutefois décédés.

Pour conclure ce compte-rendu bibliographique qui fait apparaître une certaine discordance dans les résultats publiés et des divergences de vue quant à la valeur attribuée au traitement de la maladie de Kahler par le P^{32}, nous citerons ici l'opinion qui nous a été donnée par le Professeur M. Tubiana, basée sur sa propre expérience du traitement d'un certain nombre de cas récents qui n'ont pas été publiés. Il constate, rejoignant ainsi les dernières conclusions de Lawrence, que le P^{32} n'apparaît pas comme un moyen thérapeutique plus efficace que la radiothérapie ou la stilbamidine dans la maladie de Kahler. Il considère toutefois que l'usage de l'isotope, notamment per os, à des doses répétées et fractionnées de 1 mc, ce qui lui confère un certain avantage du fait des facilités d'application qui en résultent, a ses indications, principalement dans les cas où l'on observe des douleurs diffuses et généralisées à tout le squelette. En dehors du soulagement apporté à ces malades, le traitement ne semble pas modifier l'évolution de la maladie elle-même : cette évolution a pu se prolonger cependant, dans certains cas, pendant des années, l'action du radiophosphore permettant chez les sujets traités

l'existence d'une certaine activité et de conditions de vie relativement tolérables.

Rappelons, enfin, une communication récente du Professeur Desgrez sur les résultats d'essais pratiqués à l'Hôpital de la Pitié, au moyen d'un autre isotope : le gallium radioactif. Celui-ci, bien que n'ayant qu'une durée de vie très courte (12 heures), paraît doué d'une capacité de fixation élevée au niveau du tissu osseux et des infiltrations myélomateuses. Les résultats de cette expérimentation peuvent donc permettre, dès à présent, des espoirs nouveaux quant à la thérapeutique par les isotopes de la maladie de Kahler : une étude plus poussée dans le domaine pratique est d'ores et déjà envisagée par le Professeur Desgrez.

CHAPITRE V

OBSERVATIONS

Nous avons retenu, dans le Service du Professeur J. Reboul ou dans sa clientèle privée, les observations de quatre malades atteints de myélome multiple et traités par le phosphore radioactif. Ces cas ont tous fait l'objet d'un examen clinique attentif et d'un contrôle répété en ce qui concerne les signes radiologiques, histologiques et humoraux. Nous nous excusons de ce qu'il n'a pas été possible, tout au moins en ce qui concerne les premières observations (plus anciennes), de rapporter en totalité les comptes-rendus originaux des examens biologiques qui ont été pratiqués. Certains de ces examens, en effet, n'ont pu être retrouvés, soit qu'ils aient été égarés au cours du passage de nos malades dans divers services hospitaliers, soit qu'ils aient été fournis, dans des localités éloignées de Bordeaux, à la demande des praticiens qui nous ont adressé ces malades ou qui les ont suivis au cours d'un traitement continué à domicile.

Ces observations, que nous allons présenter maintenant dans l'ordre chronologique, comportent, avec l'histoire de la maladie, les circonstances et les modes d'application de la thérapeutique par le P^{32} ainsi que les variations de l'état général et des examens complémentaires pratiqués chez ces malades au cours de l'évolution.

OBSERVATION 1.

Mme Bri..., 59 ans.

Cette malade, qui est adressée le 20 septembre 1951 au Service d'Electro-Radiologie de l'Hôpital Saint-André par le Professeur E. Aubertin, souffre, depuis plusieurs années mais surtout depuis deux ans, de céphalées persistantes qui ont été attribuées par son médecin tout d'abord à une insuffisance hépatique, puis à une arthrite cervicale haute. Depuis quelques mois, elle se plaint en outre de douleurs costales prédominant à la face antérieure de l'hémithorax droit. Une radiographie, pratiquée à Agen, a fait penser à une ostéoporose.

Récemment, les douleurs se sont accrues, devenant continues, très pénibles. Une formule sanguine a montré une anémie à 3 millions.

A son entrée dans le Service, l'examen des différents appareils ne montre rien en ce qui concerne le cœur, les poumons, le foie, la rate et les ganglions. Par contre, la palpation de l'hémithorax droit réveille des douleurs intenses. La mobilisation est intolérable pour la malade.

Une ponction sternale permet de déceler la présence de plasmocytes médullaires.

Des clichés radiologiques du squelette montrent l'existence de pertes de substances arrondies, à l'emporte-pièce, surtout crâniennes, mais également vertébrales et costales.

Le diagnostic de myélomatose multiple ayant été posé, on soumet la malade à un traitement radiothérapique local sur l'hémithorax droit, puis on commence la thérapeutique par le phosphore radioactif en lui administrant par la voie buccale, sous forme de solution sucrée, une première dose de 1 millicurie.

Le Professeur Reboul décide alors de poursuivre le traitement à domicile sous la surveillance du médecin traitant. La malade rentre chez elle fin septembre.

Le 7 octobre, une seconde dose per os est prise après envoi par la poste d'un flacon contenant la solution dosée à 1 milli-

curie. Le 11, un hémogramme montre : 2.600.000 hématies et 6.000 leucocytes; l'aspect qualitatif de la formule est normal.

Le 17, l'état de la malade est stationnaire : ses douleurs thoraciques persistent mais elle peut se lever et s'alimenter normalement. On la traite, par ailleurs, du point de vue sanguin, hépatique et état général.

A la fin du mois d'octobre, quelques jours après absorption d'une troisième dose, une nouvelle formule marque l'accentuation de l'anémie (2.300.000). On pratique deux transfusions successives et, le 5 novembre, la malade absorbe 2 millicuries de P 32. Trois jours plus tard, les hématies ne sont toujours qu'à 2.500.000, les leucocytes sont tombés à 4.500. Les douleurs persistent par ailleurs, erratiques, la céphalée demeure.

Un accident survient alors sous forme d'un abcès de la fesse consécutif aux injections d'extraits hépatiques. La malade ne peut, dans ces conditions, être revue à Bordeaux comme il était prévu.

Deux doses de 1 millicurie sont prises au début et au milieu du mois de décembre. De nombreux clichés montrent des lésions sans changement notable.

Le traitement est ensuite interrompu pendant deux mois. Des furoncles sont en effet apparus à la suite de l'abcès de la fesse, l'anémie est importante et l'état général médiocre. Entre temps, la malade est revue par le Professeur Aubertin. Des transfusions sont effectuées, on traite l'état général et, le 24 janvier 1952, le nombre des hématies est remonté à 3.400.000, celui des leucocytes à 5.200. Il n'y a ni hypoplaquettose, ni formes cellulaires anormales.

Une nouvelle dose de 1 millicurie de P 32 est prise le 16 février.

Les douleurs se localisent alors surtout dans la région lombaire, la malade doit rester alitée.

En mars, après une autre absorption de 1 millicurie, la malade, bien qu'asthénique et toujours anémiée, peut recommencer à se lever et à prendre ses repas en famille. Les douleurs lombo-pelviennes ont disparu, quelques douleurs costales basses persistent, mais supportables.

Un choc transfusionnel marque le début du mois d'avril, mais l'état de la malade se maintiendra par la suite stationnaire jusqu'au 18 août 1952, date à laquelle une dose totale de 13 millicuries a été administrée, entièrement par voie buccale. Des transfusions ont continué à être effectuées suivant nécessité cependant qu'on poursuivait le traitement par le P 32. L'exitus a suivi de près la fin de ce dernier, mais les douleurs sont demeurées atténuées et supportables. On peut considérer que c'est surtout en ce qui concerne les localisations thoraciques et crâniennes que les résultats obtenus ont été satisfaisants.

OBSERVATION 2.

M. Mar..., 52 ans.

Ce malade est adressé en clientèle privée au Professeur J. Reboul par le Docteur Antelme de Jonzac, en 1953.

Des douleurs dorsales dont il souffre depuis un an l'ont amené à consulter un spécialiste bordelais qui porte le diagnostic de rhumatisme, sans examen radiologique et qui préconise des traitements médicaux, sans succès. Il fait également de la vertébrothérapie dont le seul résultat est d'accroître les douleurs.

En même temps, l'atteinte de l'état général est très marquée; on assiste à l'apparition de douleurs lombaires.

L'examen radiologique qui a été effectué montre un tassement de la huitième vertèbre dorsale et de la troisième vertèbre lombaire. On trouve également une lésion costale avec lyse de la dixième côte droite postérieure. Ces lésions étant manifestement métastatiques, la recherche systématique d'autres localisations osseuses est effectuée et met en évidence l'existence de lacunes crâniennes, type myélome.

On pense alors au diagnostic de maladie de Kahler dont on recherche la confirmation dans les signes humoraux présentés par le malade.

Des analyses d'urines permettent de constater l'existence d'une albuminurie vraie, importante.

Une électrophorèse montre, par ailleurs, une inversion du rapport des protéines plasmatiques avec prédominance notable de la fraction γ des globulines.

Le malade est hospitalisé en clinique : il présente des douleurs extrêmement importantes pour lesquelles on pratique un traitement radiothérapique local en même temps qu'on institue une thérapeutique par le phosphore radioactif. On injecte d'emblée une dose intraveineuse de 5 millicuries de P 32 : le résultat est assez spectaculaire sur les douleurs qui s'estompent et deviennent supportables, disparaissant même presque complètement.

Trois semaines après son hospitalisation, le malade sort de la clinique. Le traitement par le P 32 est poursuivi à domicile sous la surveillance de son médecin : on lui envoie, tous les quinze jours, une dose de 2 millicuries à prendre par voie buccale.

Rentré chez lui, le malade n'a pas été soumis à d'autres examens humoraux. On a pu constater cependant la persistance de l'amélioration des douleurs : cette action se maintiendra pendant un an et demi.

L'évolution de la maladie elle-même a toutefois suivi son cours : le malade a fait une paraplégie par tassement complet de sa vertèbre dorsale et il est décédé au bout de dix-huit mois. Les douleurs sont restées très supportables jusqu'à l'exitus.

OBSERVATION 3.

M^me^ Car..., 43 ans.

Cette malade, transéatée du Service du Professeur E. Aubertin (isolement), entre dans le Service d'Electro-Radiologie le 11 juin 1954.

L'affection a commencé en janvier 1954 par des douleurs en ceinture, à point de départ lombaire, extrêmement pénibles, exaspérées à l'effort, s'accompagnant parfois d'une sensation d'étouffement. Ces douleurs se sont intensifiées par la suite, surtout à la fin du mois de mars où elles surviennent par crises qui mettent la malade dans un état de profond épuisement nerveux.

En avril et mai, la malade a reçu diverses thérapeutiques qui ne lui ont apporté qu'un soulagement relatif.

Un hémogramme, pratiqué le 4 juin, montre une anémie à 3.000.000. La formule leucocytaire est normale.

Le 5 juin, une ponction sternale, pratiquée à la demande du Professeur AUBERTIN, permet de déceler la présence de plasmocytes médullaires.

Le 8 juin, une électrophorèse montre une hyperprotidémie à 104 ‰ avec rapport S/G = à 0,3. La fraction gamma des globulines est très élevée (65 %).

Des clichés osseux montrent par ailleurs de nombreuses images lacunaires crâniennes et costales ainsi qu'une décalcification diffuse particulièrement nette au niveau de la colonne vertébrale.

La malade est alors adressée au Professeur J. REBOUL avec le diagnostic de γ-myélome.

Dans les antécédents, on note trois fausses-couches et des troubles fonctionnels de la sphère génitale.

L'examen clinique pratiqué à son arrivée montre une malade un peu pâle, se plaignant de douleurs osseuses, surtout lombaires. L'état général est assez bon. L'exploration des divers appareils ne révèle que, du point de vue nerveux, des réflexes un peu vifs aux membres inférieurs. La sensibilité cutanée et la force musculaire ne paraissent pas atteintes. Les appareils cardio-pulmonaire et hépato-spléno-ganglionnaire sont normaux. La mobilisation déclenche des douleurs importantes.

Une urée sanguine est à 0,30 g et des B.W. répétés n'ont apporté aucune suspicion de troubles sérologiques spécifiques.

Le 11 juin, une nouvelle électrophorèse a montré que les protides totaux se sont élevés à 129 g ‰. Le rapport S/G est de 0,49. Il y a 67 % de globulines avec forte prédominance de la fraction γ.

La malade est alors mise tout d'abord en traitement par la radiothérapie locale : 1.250 r sur la colonne lombaire. On poursuit par le P 32 dont une première dose de 3 millicuries est admi-

nistrée le 17 juin par la voie intra-veineuse. Le 30 juin on injecte une seconde dose de 3 millicuries.

On suit de très près la formule sanguine : le 15 juin, les hématies étaient au nombre de 2.400.000 et les leucocytes 7.600. On observe par la suite une amélioration progressive de l'anémie jusqu'au 6 juillet, date à laquelle les globules rouges sont remontés à plus de 4 millions. On pourra les maintenir à ce chiffre jusqu'au 29 juillet. Les leucocytes, par contre, sont tombés le 21 juin à 4.000, variant peu, on ne les retrouve le 29 juillet qu'au nombre de 3.200. Par ailleurs, les comptes-rendus d'hémogrammes signalent la présence, à plusieurs reprises, de 2 à 8 % de plasmocytes. On observe également de l'anisocytose et une hypoplaquettose.

L'examen des urines a permis de déceler la présence d'albumine vraie à un taux variant entre 0,10 g et 0,25 g par litre. Les recherches sont négatives en ce qui concerne la protéinurie thermosoluble.

Le 23 juillet, les douleurs sont moins marquées mais assez erratiques, persistant surtout au niveau des régions cervicale inférieure et lombaire. On applique localement un nouveau traitement radiothérapique de 1.500 r.

La thérapeutique par le P 32 est reprise le 30 juillet : la malade reçoit alors une dose intra-veineuse de 2 millicuries. Cette dose est renouvelée dans les mêmes conditions le 14 août.

En septembre, deux nouvelles doses sont administrées, cette fois per os, de 1 millicurie chacune. Au milieu du mois apparaissent des douleurs thoraciques localisées à l'hémithorax gauche, près du sternum. On applique encore 1.500 r de radiothérapie locale et on tente, sans succès, une infiltration novocaïnique.

On note alors que les protides totaux ont légèrement baissé : ils sont à 118 g ‰. Le rapport S/G, légèrement amélioré, est de 0,57. L'aspect qualitatif demeure pratiquement inchangé.

L'anémie est forte du 9 août au 15 septembre : à cette dernière date, le chiffre des hématies est tombé à 2 millions, cependant que les leucocytes se maintiennent entre 4 et 5.000. On doit procéder à des transfusions répétées.

Les deux dernières doses de P 32, chacune de 1 millicurie (per os), sont données le 6 et le 21 octobre.

Les protides totaux sont, le 11 octobre, de 116 g ‰.

La formule sanguine, qui s'est améliorée à partir du 20 septembre, se maintiendra autour de 4 millions d'hématies et de 5 à 6.000 leucocytes jusqu'au 10 octobre. Elle ne cessera de décroître ensuite avec l'altération de l'état général de la malade jusqu'au 19 novembre 1954. L'exitus suit.

La dose totale de P 32 administrée chez cette malade a été de 14 millicuries.

OBSERVATION 4.

Mme Tou... (Catherine), 75 ans.

Au mois de juillet 1954 elle a souffert d'une piqûre infectée du pouce droit compliquée de lymphangite de l'avant-bras avec fièvre et frissons.

Cet accident, qui a été traité par antibiotiques, paraît avoir fortement secoué la malade qui, depuis lors, demeure pâle et asthénique.

En septembre 1954, un examen systématique fait découvrir une albuminurie à 3 g.

En décembre de la même année, en même temps que des signes hépato-urinaires, on constate l'apparition de douleurs diffuses abdomino-pelviennes, irradiant dans les cuisses. En janvier 1955, il existe des douleurs lombaires et costales basses, particulièrement sensibles à la mobilisation et dans la position penchée en avant : ces douleurs s'accompagnent de constriction thoracique.

L'aggravation de ces douleurs, qui sont par ailleurs mobiles et fugaces, l'amène, suivant les conseils de son médecin, à se présenter à la consultation du Professeur E. Aubertin en février 1955. Elle est hospitalisée le 9.

Dans les antécédents, on relève une intervention chirurgicale

ancienne pour ulcère gastrique, des affections rhino-pharyngées, une pleurésie et deux congestions pulmonaires.

L'examen clinique montre un état général relativement bien conservé : pas d'amaigrissement, le teint est pâle cependant. Les signes subjectifs sont surtout représentés par des douleurs à point de départ vertébral et à irradiations costales gauches. Il existe également des douleurs sternales. L'exploration des divers appareils ne montre rien de particulier. Plus spécialement on ne note, du côté osseux, ni nodules palpables, ni fractures spontanées, ni douleurs déclenchées à la percussion.

Des examens complémentaires sont alors pratiqués :

Plusieurs analyses d'urine font apparaître une albuminurie atteignant jusqu'à 10 g. La protéinurie de Bences Jones est négative par la méthode de Denigès.

Un examen de fond d'œil montre une dégénérescence rétinienne par capillaro-sclérose sénile.

La formule sanguine traduit l'existence d'une anémie à 3.880.000. Les leucocytes sont au nombre de 10.800 dont 60 % de lymphocytes. Il y a 2 % de plasmocytes.

L'électrophorèse des protéines plasmatiques indique : protides totaux, 61 ‰. Sérum albumine, 19,7; α_1-globuline 3,5; α_2-globuline, 6,05 β-globuline, 6,05; γ-globuline, 25,7. Rapport S/G : 0,47.

L'urée sanguine est à 0,42.

La vitesse de sédimentation est de 102 à la première heure.

Le médullogramme, bien que peu démonstratif, montre cependant l'existence de plasmocytes.

Les clichés radiologiques font apparaître par ailleurs des images nombreuses d'ostéolyse lacunaire, type myélome multiple, particulièrement caractéristiques au niveau du crâne. La colonne vertébrale est le siège d'un processus de décalcification diffuse avec tassement d'une vertèbre dorsale.

Le 28 mars 1955, la malade est transcatée dans le Service d'Electro-Radiologie du Professeur J. Reboul. Elle est mise en traitement

par le P 32 intra-veineux : deux doses de 1 millicurie chacune sont injectées à quinze jours d'intervalle dans le courant du mois d'avril. La radiothérapie locale est également appliquée à raison de trois séances de 100 r chacune sur la région sternale, suivies de séances de 250 r sur les régions vertébrale et lombaire postérieures : total de 3.000 r.

En mai apparaît une dysphonie importante et rebelle pour laquelle une laryngoscopie montre la présence d'une tumeur sous-glottique gauche. La biopsie, pratiquée, ne permet pas d'en préciser la nature, notamment de la qualifier de maligne.

Cependant, il y a tout lieu de penser que cette tumeur laryngée est en rapport avec la maladie myélomateuse. Elle est traitée par radiothérapie : trois séances de 100 r.

Le 7 mai, une nouvelle électrophorèse donne les résultats suivants : protéines totales : 88,5 ‰, dont 54 % de globulines, avec très forte proportion de la fraction γ. Rapport S/G : 0,85.

Une analyse d'urine, le 11 mai, montre que l'albuminurie n'est plus que de 0,30 g.

Le 14 mai, la malade reçoit une troisième dose de 1 millicurie de radiophosphore, toujours par la voie intra-veineuse.

Une numération-formule, le 1er juin, traduit une anémie importante à 2.400.000 et une leucopénie à 2.400. Il n'y a rien d'anormal du point de vue qualitatif.

Devant cette altération de l'hémogramme on arrête le traitement par le P 32 et, le 5 juin, la malade rentre chez elle avec un état général assez médiocre. Elle présente, vers la fin juin, un accident lypothymique avec hyperthermie qui occasionne une chute. Dès le lendemain, elle se plaint de fortes douleurs thoraciques gauches qui se généralisent par la suite et durent trois semaines. Un épisode infectieux survient vers la mi-juillet, intéressant l'appareil respiratoire : il est traité par antibiotiques.

La malade revient dans le Service le 27 juillet. La formule sanguine montre alors une baisse des hématies à 1.960.000 avec 5.200 leucocytes dont 53 % de lymphocytes. A l'examen on constate

une pâleur cireuse des téguments mais la mémoire et le psychisme sont très bien conservés. Etat stationnaire par ailleurs; des douleurs costales, modérées, persistent. Après plusieurs transfusions on parvient à faire remonter le chiffre des globules rouges à 3.920.000

Le 11 août 1955, la malade est de nouveau renvoyée chez elle et on envisage, dès lors, une reprise prochaine du traitement par le P 32.

Elle n'a reçu, à cette date, qu'une dose totale de 3 millicuries répartie en avril et mai.

CHAPITRE VI

DISCUSSION ET CONFRONTATION AVEC LES TRAVAUX PRECEDENTS

Dans nos trois premières observations seulement, la dose totale administrée a été assez importante pour permettre de porter un jugement de quelque valeur sur les résultats obtenus par le phosphore radioactif.

Ces résultats paraissent avoir été assez bons, mais tardifs, en ce qui concerne la sédation des phénomènes douloureux dans le cas 1, où le traitement a été administré per os, à domicile pendant presque toute sa durée, jusqu'à un total de 13 millicuries réparti sur onze mois.

Dans le cas 2, le malade a été incontestablement soulagé de façon très nette, dès le début, par un traitement d'attaque de 5 millicuries intraveineux. Une thérapeutique d'entretien, administrée par la suite en utilisant la voie buccale, a permis de conserver le bénéfice de ces premiers effets de la cure.

Dans le cas 3, où la dose totale de 14 millicuries a été répartie par moitié en injections intraveineuses et en prises buccales, on ne peut guère parler de sédation réelle des douleurs. Par contre, les nombreux examens biologiques qui ont été effectués permettent de constater une amélioration du syndrome humoral, en particulier du rapport des protéines plasmatiques.

Une même action, légèrement favorable sur le syndrome humoral, semble avoir été ébauchée dans le cas 4 où on a pu constater par ailleurs la disparition des plasmocytes du sang circulant. Cette dernière malade est la seule qui soit encore en vie : elle n'a pu recevoir, jusqu'à présent, qu'une dose totale de 3 millicuries de P^{32}, en trois fois, par la voie intraveineuse.

De nombreux clichés radiologiques du squelette, pratiqués à plusieurs reprises chez ces quatre malades, n'ont permis de déceler aucune modification des images de géodes et de décalcification à la suite de la thérapeutique par l'isotope.

Trois de ces malades présentaient des signes rénaux sous la forme d'une albuminurie vraie, sans albuminurie thermosoluble. Il semble que ces signes rénaux n'aient guère été influencés par le radiophosphore.

Enfin, ces quatre observations montrent la présence, constante, d'une anémie importante persistant et souvent même s'accentuant au cours du traitement, nécessitant des transfusions répétées et une thérapeutique adjuvante anti-anémique. De même, une certaine leucopénie apparaît dans les formules et on a pu observer dans un cas (observ. 3) de l'hypoplaquettose. Il y a lieu de noter à ce propos que, dans tous les cas, la radiothérapie a été associée à la thérapeutique par le P^{32}, ce qui ne permet pas d'attribuer exclusivement à ce dernier une action dépressive possible sur l'hémogramme.

Ces résultats ne sauraient, évidemment, se superposer aux travaux de précurseurs de la méthode comme Lawrence ou d'expérimentateurs hautement qualifiés tels que Lindgren et ses collaborateurs. Il nous serait en effet impossible, dans le compte rendu de ces quelques faits grossièrement observés, de fixer sur des courbes d'une rigueur scientifique les résultats d'une exploration clinique, biologique et histologique complète, concomittante au traitement, tels qu'ils ont été rapportés par ces auteurs dans les publications que nous avons mentionnées au chapitre IV.

Il nous semble, cependant, que ce que nous avons pu constater à propos de ces quatre cas rejoint, dans une certaine mesure, les travaux que nous venons de citer. Plus généralement, nous pouvons penser comme tous ceux qui ont montré que, si le P^{32} ne modifie nullement le cours de la maladie de Kahler, il ne doit pas être considéré, comme il a pu l'être par Stroebel, comme dénué de toute action sur cette affection maligne. Il apparaît bien, au contraire, que la thérapeutique par le radiophosphore peut, dans certains cas, apporter un soulagement appréciable en ce qui concerne les phénomènes douloureux. Notre observation 2 traduit, à cet égard, des résultats satisfaisants et notre observation 1, des résultats assez satisfaisants.

Rappelons, d'autre part, dans les actions favorables du P^{32}, l'amélioration à des degrés divers observée en ce qui concerne les signes humoraux : nous ne pouvons, quant à nous, parler de résultats obtenus sur la vitesse de sédimentation faute de dossiers complets, mais nous mentionnerons ici l'amélioration du rapport S/G constatée dans les observations 3 et 4.

En ce qui concerne, par contre, les dangers attribués au traitement par le P^{32} et en particulier les phénomènes d'anémie et de leucopénie soulignés par Reinhard et Moore, retrouvés par Hall et Watkins, nous ne saurions nous prononcer ici de façon objective. S'il est vrai que nous avons pu constater des phénomènes apparemment semblables dans nos observations de malades traités par l'isotope, nous avons fait remarquer que chez ces derniers la radiothérapie avait également été pratiquée. Par ailleurs, on peut voir une baisse considérable du nombre des éléments du sang chez les malades soumis à d'autres thérapeutiques, l'uréthane en particulier, mais aussi dans des cas où aucune thérapeutique n'a été administrée et n'en trouvons pas de meilleur exemple que celui que nous avons rapporté au chapitre III.

CONCLUSIONS

I. — Le phosphore radioactif, tel qu'il est utilisé actuellement, n'apparaît pas comme un moyen thérapeutique plus efficace que les autres agents physiques ou chimiothérapiques qui ont été opposés, comme lui, à la maladie de Kahler. Son introduction dans l'arsenal médicamenteux dont nous disposions déjà n'a constitué qu'un appoint supplémentaire susceptible d'augmenter, non les chances de guérison qui sont toujours pratiquement inexistantes, quel que soit le traitement appliqué, mais les possibilités d'amélioration de certains symptômes et en particulier des phénomènes douloureux très pénibles dont souffrent ces malades.

II. - Si, du point de vue général, le P 32 n'a pu entraîner que des améliorations analogues à celles obtenues par les autres modes de traitement, tels que la stilbamidine, l'uréthane et la radiothérapie — améliorations fonctionnelles surtout, bien qu'accompagnées le plus souvent de quelques améliorations biologiques — son emploi semble devoir faire l'objet de certaines indications particulières. Bien qu'inconstante, l'action résolutive sur les douleurs diffuses et généralisées à tout le squelette rend intéressante l'utilisation du radiophosphore là où la radiothérapie, par exemple, serait impuissante si elle était employée seule et pourrait même devenir dangereuse par suite des effets secondaires possibles à la suite d'un traitement généralisé trop prolongé. Lorsqu'il existe, en même temps, des douleurs nettement localisées, on peut utiliser avec avantage la radiothérapie limitée en association avec la thérapeutique générale par le P 32.

III. — Un intérêt non négligeable de l'utilisation de l'isotope résulte de la possibilité d'instituer, après un début de traitement dans un centre hospitalier, une thérapeutique poursuivie à domicile, facile à réaliser dans le cas d'administration per os du médicament radioactif.

IV. — S'il peut exister, enfin, au cours du traitement par le P 32, quelques risques de voir s'aggraver l'anémie et même, dans certains cas, de voir apparaître une leucopénie, on peut admettre que ces accidents sont surtout observés dans des cas de surdosage ou d'association d'un traitement radiothérapique. Employé seul, le radiophosphore n'occasionne en général que des troubles insignifiants alors que des malaises, parfois graves, sont observés chez certains malades traités par d'autres moyens de lutte contre la maladie de Kahler.

Il y aura lieu d'associer une thérapeutique adjuvante antianémique et tonique de l'état général.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU : *Doyen.*

R. SIGALAS

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,

J. REBOUL

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Bordeaux, le 12 Novembre 1955
Le Recteur,
E. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

Abels (J.-C.), Kenney (J.-M.), Cräver (L.-F.), Marinelli (L.-D.) et Rhoads (C.-P.). — Post irradiation changes in levels of organic phosphorus in blood of patients with leukemia. *Cancer Research*, 1941, *1*, 771.

Aebersold (P.). — The cyclotron a Nuclear transformer. *Radiology*, 1942, *38*, 513.

Anda (L.). — Multiple myelomata. *Acta Radiol.*, 1950, *33*, 515.

Artom (G.), Sarzana (G.), Perrier (C.), Santangelo (M.) et Segre (E.). — Rate of organification of phosphorus in animal tissues. *Nature*, 1937, *139*, 836.

Bayrd (E.-D.) et Hall (B.-E.). — Unusual remission after radiophosphorus therapy in a case of acute plasma cell leukemia. *Blood*, 1948, *3*, 1019.

Bayrd (E.-D.) et Heck (F.-J.). — Multiple myeloma : a review of 83 proved cases. *J.A.M.A.*, 1947, *133*, 147-157.

Bergström (I.) et Wihman (G.). — Till tekniken vid histologisk undersökning av sternal punctat. *Nord. Med.*, 1950, *43*, 216 (Swedish).

Bichel (J.). — Les diamidines dans la myélomatose. *Acta Radiol.*, janv. 1952, *37*, 65-73.

Blomfield (G.-W.) et Spiers (F. W.). — Dose measurements in beta ray therapy. *Brit. J. Radiol.*, 1946, *19*, 349.

Breitenbucher (R. B.) et Hertzog (A.-J.). — Myélome multiple : une revue de 95 cas prouvés avec 75 autopsies. *Minnesota Méd.*, 1949, *32*, 986.

Brewer (A.). — Myélome multiple traité par la stilbamidine et la pentamidine. *Brit. Méd. J.*, 1948, *4587*, 978-983.

Brux (J. de). — Les myélomes. Etude histologique. *Rev. Rhum.*, 1949, *16*, 394-402.

Chavoix (A.). — Contribution à l'utilisation clinique des isotopes radioactifs. Thèse Bordeaux, 1953, dactyl.

Chăngus (G.-W.), Chaikoff (I.-L.) et Ruben (S.). — Radioactive phosphorus as indicator of phospholipid metabolism. Phospholipid metabolism of brain. *J. Biol. Chem.*, 1938, *126*, 493.

Chiewitz (O.) et Havesy (G.). — Studies on the metabolism of phosphorus in animals. *Kgl. Danske Vidensk Selsk. Biol. Medd.*, 1937, *13*, 9.

Coste (F.), Delbarre (F.) et Borrel (M.). — Sur un cas de myélome multiple des os hémo-histioblastoplasmocytaire traité par l'auréomycine. *Rev. Rhumat.*, 1950, *17*, 569-572.

Coste (F.), Delbarre (F.) et Lapresle (J.). — A propos du diagnostic clinique et radiologique de la maladie de Kalher. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1948, 4e sér., 64e année, nos 9, 10, 11, 361.

Dals (M.-J.-L.), Jansen (B.-C.-P.), Sizio (G.-J.) et Debries (J.). — Studies on phosphorus metabolism in normal and rachitic rats with a radioactive phosphorus isotope. *Koninklijke Akademie Von Wettenschaffen Te Amsterdam, Proceedings*, 1937, *50*, 266.

Delbarre (F.). — La maladie de Kalher. Etude clinique et biologique. *Rev. Rhumat.*, août 1949, *16*, 375-393.

— Recherches biochimiques sur la maladie de Kalher (à propos de l'étude humorale de 22 cas). *Sem. Hôp. Paris*, 30 août 1949, *25*, 2687-2698.

Delbarre (F.-F.). — Le myélome multiple des os ou maladie de Kahler, étude clinique et biologique. Thèse Paris, 1951, dactylographiée.

DREYFUS (G.) et MAMOU (H.). — Myélomes et troubles rénaux. *Concours Méd.*, 1947, *69*, 1981-1982.

ERF (L.-A.) et LAWRENCE (J.-H.). — Phosphorus metabolism in neoplastic tissue. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Méd.*, 1941, *46*, 694.

— Clinical studies with the aid of radiophosphorus. I. The absorption and distribution of radiophosphorus in the blood and its excretion by normal individuals and patients with leukemia. *J. Clin. Investigat.*, 1941, *20*, 567.

— Clinical studies with the aid of radiophosphorus. III. The absorption and distribution of radiophosphorus in the blood of, its excretion by, and its therapeutic effect on, patients with polycythemia. *Ann. Int. Med.*, 1941, *15*, 276.

EVANS (R.-D.). — Tissue dosage in radio isotope therapy. *Am. J. Roentgenol and Rad. Ther.*, 1947, *58*, 754.

— Radioactivity Units and Standards. *Nucleonics*, 1947, *1*, 32.

FISHLER (M.-C.), TAUROG (A.), PERLMAN (I.) et CHAIKOFF (I.-L.). — Synthesis and breakdown of liver phospholipid in vitro with radioactive phosphorus as indicator. *J. Biol. Chem.*, 1941, *141*, 809.

GARLAND (L.-H.) et KENNEDY (R.-B.). — Roentgen treatment of multiple myeloma. *Radiology*, 1948, *50*, 297.

GRAY (L.-H.). — Radiation Dosimetry. *Brit. J. Radiol.*, 1937, *10*, 721.

HAHN (L.) et HAVESY (G.). — Formation of phosphatides in brain tissue of adults animals. *Skandinav. Arch. f. Physiol.*, 1937, 77, 148.

HALL (B.-E.) et WATKINS (C.-H.). — Le radiophosphore dans le traitement des affections sanguines. *Med. Clin. North. Am.*, juill. 1947, *31*, 810-841.

HARRINGTON (J.) et MOLONEY (W.). — Treatment of multiple myeloma with urethane. *Cancer*, 1950, *3*, 253.

JACOBSON (L.-O.), SPURR (C.-L.), SMITH (T.-R.) et DICK (G.-F.). — Le phosphore radioactif et les bêta-chorethyl-amines dans le

traitement des néoplasmes et des maladies du système hématopoïétique. *Med. Clin. North. Am.*, *janv.* 1947, *31*, 3-18.

James (T.-G.-I.) et Turner (E.-A.). — L'atteinte des tissus mous dans la myélomatose maligne *Brit. J. Surg.*, 1952, *39*, 361-364.

Jeanneney, Servantie et Leger (H.). — Diagnostic des myélomes (myélome décalcifiant diffus) par l'examen chimique du sang et par la trépano-ponction sternale. *Mém. Acad. Chir.*, juill. 1941, *22-23*, 626-633.

Jones (H.-B.), Chaikoff (I.-L.) et Lawrence (J.-H.). — Phosphorus metabolism of the soft tissue of the normal mouse as indicated by radioactive phosphorus. *Am. J. Cancer*, 1940, *40*, 235.

Joyet (G.). — Le problème du dosage des isotopes radioactifs dans les applications thérapeutiques. Le dosage du rayonnement bêta. *Journal de Radiologie*, 1949, *30*, 310-317.

Kaufman (J.). — Myélome isolé chez un garçon de 14 ans. *Am. J. Surg.*, 1945, *69*, 129-132.

Kenny (J.-M.), Marinelli (L.-D.) et Woodward (H.-Q.). — Tracer Studies with radioactive phosphorus in malignant neoplastic disease. *Radiology*, 1941, *37*, 683.

Lachapele (A.-P.) et Blanquet (P.). — Les radioisotopes en thérapeutique. *J. Méd. Bordeaux*, 1951, 415-417.

Lawrence (J.-H.) et Scott (K.-G.). — Comparative metabolism of phosphorus in normal and lymphomatous animals. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 1939, *40*, 694.

Lawrence (J.-H.), Tuttle (L.-W.), Scott (K.-G.) et Connor (C.-L.). — Studies on neoplasms with the aid of radioactive phosphorus. Total phosphorus metabolism of normal and leukemic mice. *J. Clin. Invest.*, 1940, *19*, 267-271.

Lawrence (J.-H.) et Wasserman (L.-R.). — Myélome multiple : une étude de 24 malades traités par des isotopes radioactifs. (P 32 et Sr 89). *Ann. Int. Med.*, 1950, *33*, 41-56.

Leger (H.). — Les myélomes. Etude histobiologique. *Presse Méd.*, 31 mars 1948, *56*, 236-237.

Lichtenstein (L.) et Jaffe (H.-L.). — Etude sur 35 cas, dont 18 avec autopsie, de myélome multiple. *Arch. Path.*, 1947, *44*, 207-246.

Lindgren (E.), Bergstrom (I.) et Wihman (G.). — The treatment of multiple myeloma with radioactive phosphorus. *Acta Rădiol.*, 1951, *36*, 49-62.

Loge (J.-Ph.) et Rundles (R.-W.). — Urethane therapy in multiple myeloma. *Blood*, 1949, *4*, 201.

Low Beer (B.-V.-A.). — The Clinical Use of Radioactive Isotopes. 1 vol. Charles C. Thomas, publisher. Springfield. Illinois, 1950.

Low Beer (B.-V.-A.), Lawrence (J.-H.) et Stones (R.-S.). — Therapeutic use of artificially produced radioactive substances. *Radiology*, 1942, *39*, 573.

Low Beer (B.-V.-A.), Blos et Scotfield. — Estimation of dosage for intraveinously administrated P 32. *Ann. Journ. Roent.*, 1952, *67*, 28.

Low Beer (B.-V.-A.) et Treadwell, Anne de G. — Clinical studies with the aid of radiophosphorus. Early effects of small amounts of radiophosphorus on blood cell levels. Uptake and excretion. *J. Lab. et Clin. Méd.*, 1942, *27*, 1294.

Ludwig Heilmeyer. — Nouvelles observations sur des malades atteints de myélome, en tenant compte particulièrement du traitement par la stilbamidine et par la pentamidine. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 1949, *79*, 837-838.

Mallet (L.) et Le Camus (H.). — Précautions à prendre dans l'emploi clinique des isotopes radioactifs. *Sem. Hôp. Paris*, 1949, *86*, 3581-3584.

Marinelli (L.-D.). — Dosage determinations with radioactive isotopes. *Am. J. Roentgenol and Rad. Ther.*, 1942, *47*, 210.

Marinelli (L.-D.), Quimby (E.-H.) et Hine (G.-I.). — Détermination des doses avec les isotopes radioactifs. *The Am. Journ. of Roent.*, 1948, *59*, 260.

Marshalk (A.). — Uptake of radioactive phosphorus by nucléi of liver and tumors. *Science*, 1940, *92*, 460.

— P 32 uptake by nucléi. *J. Gen. Physiology*, 1941, *25*, 275.

Mayneord (W.-V.). — Energy absorption. *Brit. J. Radiol.*, 1940, *13*, 235.

Morin (M.), Lafon (J.), Graveleau (J.), Colonna (D.), Acar (J.) et Laplane (D.). — A propos de huit cas de maladie de Kahler. Remarques thérapeutiques. *Sem. Hôp. Paris*, 14 nov. 1954, *72*, 3989-4002.

Nils Alwall. — L'uréthane et la stilbamidine dans le myélome multiple. *The Lancet*, 13 sept. 1947, *253*, 388-389.

Platt (W.-R.). — Effects of radioactive phosphorus on normal tissues. *Arch. Path.*, 1947, *43*, 1.

Poineau (M.-J.). — Traitement de la maladie de Vaquez par le phosphore radioactif (P 32). Thèse Bordeaux, 1955.

Propp (S.), Gorham (L.) et Kantor (S.). — Etudes récentes sur le myélome multiple : la ponction sterno-costale et le résultat du traitement par la stilbamidine. *Blood*, 1949, *4*, 36-53.

Reboul (J.) et Chavoix (A.). — Indications médicales des isotopes radioactifs. *Journ. Méd. Bordeaux*, juin 1952, *6*, 1-24.

Reinhard (E.-H.). — Artificially prepared radioactive isotopes as a means of administering radiation therapy. *Am. J. of Roentgenol and Rad. Ther.*, 1947, *58*, 757.

Reinhard (E.-H.), Moore (C.-V.), Bierbaum (O.-S.) et Moore (S.) (Appendix by Kámen [M.D.]). — Radioactive phosphorus as a therapeutic agent. *J. Lab. Clin. Méd.*, 1946, *31*, 107.

Rouques (L.). — Le radiophosphore en thérapeutique. *Presse Méd.*, 28 févr. 1948, *12*, 151-152.

— L'uréthane dans les myélomes. *Presse Méd.*, 6 févr. 1952, *60*, 158.

Rubistein (M.-A.). — Multiple myéloma as a form of leukemia. *Blood*, 1949, *4*, 1049.

Saric (R.), Tessier (L.), Arne (L.) et Mouly (M^lle^). — A propos d'un cas de myélome. *J. Méd. Bordeaux*, mars 1954, *3*, 247-250.

Seze (S. de), Ordonneau (P.), Dausset (J.) et Brux (J. de). — Un nouveau cas de myélomatose décalcifiante diffuse (plasmocytosarcome de la moelle osseuse). Echec du traitement par la pentamidine. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1948, *64*, 539-543.

Seze (S. de) et Rickewaert (A.). — Maladies des os et des articulations. 1 vol. (Flammarion, édit.), Paris, 1954, 307-326.

Smithers (D.-W.). — Applications variées de la localisation et du traitement des tumeurs par les isotopes radioactifs. *Acta Radiol.*, 1951, *25*, 49-61.

Snapper (I.). — Stilbamidine and pentamidine in multiple myeloma. *J.A.M.A.*, 1947, *133*, 157-161.

— Action du 2-hydroxystilbamidine sur l'évolution du myélome multiple. *J. Mount Sinaï Hosp.*, 1948, *15*, 156-163.

— Medical clinics on bone disease. 1 vol. (Lewis and C°, édit.), New-York, 1949.

Stroebel (C.-F.). — Thérapeutique par le phosphore radioactif. *Concours Méd.*, 5 juin 1954, *23*, 2304 (bibliogr.).

Taylor (F.-H.-L.), Lavenson (S.-M.) et Adams (M.-A.). — Studies of phosphorus metabolism in man. II. A study of the permeability of the human erythrocyte to inorganic phosphate in vitro by use of radioactive phosphate (P 32). *Blood*, 1948, *3*, 1472.

Tubiana (M.). — Les isotopes radioactifs en médecine et en biologie. (Masson, édit.), Paris, 1949.

Tuttle (L.-W.), Erf (L.-A.) et Lawrence (J.-H.). — Retention in blood, excretion and therapeutic effect of radiophosphorus on patients with leukemia. *Ann. Int. Med.*, 1941, *15*, 487.

Tweedy (W.-R.), Chilcote (M.-E.) et Petras (M.-C.). — The distribution, retention and excretion of radiophosphorus following thyroparathyroïdectomy, or bilateral nephrectomy and the administration of parathyroïd extract. *J. Biol. Chem.*, 1947, *168*, 597.

Vulpian (P. de), Auregan (J.), Kerruzore (F.) et Kirsch (J.). — Une observation de myélome multiple à myélocytes chez un enfant de 18 mois. *J. Radiol. Electrol.*, 1951, *9*, 782-784.

Walton (R.-J.). — Usage thérapeutique des isotopes radioactifs au Royal Cancer Hospital. *Brit. Journ. Rad.*, 1950, *23*, 559-566.

Warren et Shields. — The therapeutic use of radio active phosphorus. *Am. J. M. Sc.*, 1945, *209*, 710-711.